



FACULTAD DE MEDICINA

**SARCOPENIA EN PACIENTES VIH:
PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR

NOEMÍ GONZÁLEZ PÉREZ DE VILLAR

DIRIGIDA POR:

PROFESOR VICENTE ESTRADA PÉREZ

PROFESOR ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA

PROFESOR JOSE MARÍA PEÑA SÁNCHEZ DE RIVERA

MADRID, 2012

A ti mamá, allí donde estés

A Pablo, Irene y Javi, gracias por hacerme feliz.

A mis padres, ejemplo de estudio, perseverancia y honestidad.

"La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante"

Miguel de Unamuno (1864-1936)

"El no y el sí son breves de decir, pero piden pensar mucho"

Baltasar Gracián (1601-1658)

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, y no podría ser de otra manera, quisiera agradecer este trabajo al Dr. Vicente Estrada Pérez, porque sin ninguna duda, llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin su incalculable apoyo, no sólo profesional, que ha sido mucho, sino personal y familiar. Aúna, en su silencioso hacer diario, un ojo clínico innato, una capacidad infinita de trabajo y una curiosidad investigadora, características estas, reservadas a unos pocos. Gracias Vic, esto te lo debo a ti.

En segundo lugar, mi sincera admiración por el Dr. José María Peña Sánchez de Rivera. Su consejo, su paciencia y su mediación han sido fundamentales para llevar a buen puerto este proyecto.

Al Dr. Antonio Zapatero Gaviria, su pragmatismo y eficiencia, sin perder la visión clínica, son una excelente escuela donde aprender día a día.

No puedo olvidar a la Dra. Cristina Fernández, cuya afonía no ha impedido reconducir mis "modelos" por los canales adecuados de la Estadística.

Al Profesor Manuel Serrano Ríos y a su laboratorio, en especial a M^a Teresa y a Milagros, porque su trabajo en la sombra es imprescindible para toda investigación clínica.

A Montse y Juan, mi "Biblioteca virtual", por su eficacia en la búsqueda bibliográfica y su paciencia para con mis tropiezos con las nuevas tecnologías.

A todos los que, de forma más o menos anónima, habéis contribuido aportando pacientes, ayudándome en la elaboración del proyecto y ofreciendo enriquecedoras opiniones.

Por último, hacer una mención especial a nuestros pacientes, por ellos y gracias a ellos, aprendemos más cada día.

ABREVIATURAS

INDICE DE ABREVIATURAS

1-OH-asa; 1 hidroxilasa.

1,25-OH-D3: 1,25- dihidroxi-vitamina D3

25-OH-D: 25-hidroxi-vitamina D.

A-FABP: *adypocyte-fatty acid binding protein*

AAN: Análisis de Activación de Neutrones

ALST: *appendicular lean soft tissue*

AZT: zidovudina

BIA: bioimpedanciometría

CMV: citomegalovirus

d4T: estavudina

DH: Densitometría Hidrostática

DMO: densidad mineral ósea

DE: desviación estándar

DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato

DXA: Absorciometría dual por rayos X

FRAM: *Fat Redistribution And Metabolic change in HIV-infection Study*

GH: hormona de crecimiento

GHRH: hormona liberadora de somatotropina.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

H-FABP: *heart-fatty acid binding protein*

HDL: *high density lipoprotein-cholesterol*

HMW-adiponectin: adiponectina de alto peso molecular

HOMA: *Homeostasis Model Assessment*

HOPS: *HIV Outpatient Study*

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

IFN- γ : interferon gamma.

IL-1, IL-6, IL-12, IL-15: interleukina-1, 6, 12 y 15.

IMC: índice de masa corporal

IMG: índice de masa grasa

IMM: índice de masa magra

IMT: *intima media thickness*

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

IP: inhibidores de la proteasa

KNHANES: *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*

LDL: *low density lipoprotein-cholesterol*

MAI: *mycobacterium avium intracelulari*

MG: masa grasa

MMA: masa muscular apendicular

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

OR: odds ratio

PCR: Proteína C Reactiva ultrasensible

PDA: Pletismografía por Desplazamiento de Aire

PTH: hormona paratiroidea

RBP-4: *retinol binding protein 4 (proteína unidora de retinol)*.
RIQ: rango intercuartílico
r: coeficiente de correlación
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SM: *skeletal muscle*
TAR: tratamiento antirretroviral
TC: tomografía axial computerizada
TDF: tenofovir
TGF- β : *transforming growth factor beta*.
TNF- α : factor de necrosis tumoral- α
TIM: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de timidínicos
RM: resonancia magnética
VDR: receptor de la vitamina D
VDRE: elementos mediadores de respuesta de la vitamina D
VHC: virus de la hepatitis C
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
WS: *wasting syndrome (síndrome consuntivo)*

ÍNDICE

ÍNDICE

Agradecimientos.....	
Abreviaturas	
Índice de figuras y tablas	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Análisis de la composición corporal.....	4
2. Métodos de valoración de la composición corporal.....	6
3. Cambios en la composición corporal.....	14
4. El compartimento muscular. Métodos de valoración.....	16
5. Cambios en el compartimento muscular. Caquexia	20
6. Sarcopenia.....	22
6.1. Concepto	22
6.2. Etiopatogenia	23
6.3. Cambios morfológicos.....	24
6.4. Métodos de valoración	25
6.5. Prevalencia.....	29
6.6. Tratamiento	30
7. El compartimento muscular en la infección por VIH.	32
8. Adipoquinas y músculo.	35
8.1. Adipoquinas en población general	36
8.2. Adipoquinas e infección por VIH.....	40
9. Vitamina D.....	43
9.1. Vitamina D y músculo.	51
9.2. Vitamina D e infección por VIH.	56
9.3. Vitamina D y músculo e infección por VIH.....	57
II. HIPÓTESIS	58
III. OBJETIVOS	60
Objetivos primarios.....	61
Objetivos secundarios.....	61
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	62
1. Diseño del estudio.....	63
2. Población del estudio.....	63
3. Ámbito del estudio.....	64
4. Período del estudio	64
5. Selección de la muestra.	64
6. Variables del estudio y recogida de información.....	64
6.1. Variable dependiente. Estudio de composición corporal.....	64
6.2. Variables independientes.	66
7. Consideraciones éticas.....	72
8. Análisis estadístico	73

V. RESULTADOS.....	76
1. Análisis descriptivo.....	77
2. Análisis univariado de la masa muscular medida como índice de masa muscular (IMM) en la población global y por tratamiento.	87
3. Análisis univariado de sarcopenia ajustada a a talla (sarcopenia cruda) en población global y por tratamiento	96
4. Análisis univariado de sarcopenia ajustada por la grasa (sarcopenia por residuos) en varones.....	103
5. Estudio de concordancia entre ambas definiciones de sarcopenia.....	105
6. Análisis multivariado del índice de masa muscular.	106
7. Análisis multivariado de sarcopenia	108
 VI. DISCUSIÓN	 110
 VII. CONCLUSIONES	 126
 VIII. BIBLIOGRAFÍA	 128
 IX. ANEXOS	 150

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidad y frecuencia de uso de TAR combinada	3
Figura 2. Niveles de composición corporal.....	4
Figura 3 y Figura 4. Modelos de composición corporal por BIA y DXA.....	10
Figura 5. Ejemplo de DXA Hologic.	11
Figura 6. .Estimación de grasa mediante TC.	12
Figura 7. Cambios en la masa magra en relación con la edad.	15
Figura 8. Correlación DXA y RM para medición de masa muscular.	18
Figura 9. Correlación entre la masa apendicular y la masa muscular total.	26
Figura 10. Multímeros de adiponectina.....	37
Figura 11. Síntesis de vitamina D y acciones centrales de la vitamina D.	44
Figura 12. Asociación niveles 25-OH-D y niveles de PTH.	45
Figura 13. Metanálisis de reducción de fracturas y vitamina D con/sin calcio.	47
Figura 14. Incidencia de gripe pre/postsuplementación con vitamina D.	49
Figura 15. Incidencia de cáncer y suplementación con vitamina D.	50
Figura 16. Receptor vitamina D (VDR).	52
Figura 17. Relación entre dosis empleada de vitamina D o niveles de vitamina D y riesgo de caídas	53
Figura 18. Estudios en sujetos con vitamina D >10 ng/mL midiendo fuerza de la mano.....	54
Figura 19. Estudios realizados en sujetos con niveles de vitamina D> 10 ng/mL midiendo fuerza en MMII.....	54
Figura 20. Clasificación del IMC según la OMS.....	67
Figura 21. Medición del perímetro de la cintura.	67
Figura 22 y Figura 23. Niveles de vitamina D por trimestres del año y por incidencia de mayor y menor exposición al Sol.....	82
Figura 24. Diagrama sectores de vitamina D por tratamiento.	83
Figura 25 Categorías de densidad mineral ósea (DMO) en pacientes tratados y no tratados.....	85

Figura 26. <i>Correlación IMM y linfocitos CD4 en el grupo de tratamiento.</i>	90
Figura 27. <i>Correlación IMM con niveles plasmáticos de RBP-4 en el global de la muestra.</i>	91
Figura 28. <i>Correlación de los niveles de adiponectina con el IMM en el global.</i>	91
Figura 29. <i>Correlación IMM y niveles de vitamina D en la población total de la muestra.</i>	92
Figura 30. <i>Correlación IMM y grasa troncular en el global de la muestra.</i>	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Métodos de análisis de composición corporal.</i>	6
Tabla 2. <i>Métodos de valoración de masa muscular.</i>	19
Tabla 3. <i>Diferencias entre sarcopenia y caquexia.(46)</i>	21
Tabla 4. <i>Puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia. (39)</i>	27
Tabla 5. <i>Estatus de vitamina D.</i>	46
Tabla 6. <i>Características epidemiológicas de la cohorte.</i>	77
Tabla 7. <i>Características antropométricas de la cohorte (321 pacientes).</i>	78
Tabla 8. <i>Características generales y antropométricas por grupo de tratamiento.</i>	78
Tabla 9. <i>Descriptivo del tiempo en TAR según grupos de antirretrovirales (meses).</i>	79
Tabla 10. <i>Parámetros bioquímicos y relacionados con la infección por VIH en la cohorte de 321 pacientes.</i>	80
Tabla 11. <i>Descriptivo de los parámetros analíticos por grupos de tratamiento</i>	81
Tabla 12. <i>Niveles plasmáticos de adipocinas y vitamina D en la cohorte. Estatus de vitamina D</i>	81
Tabla 13. <i>Niveles de adipocinas y estatus de vitamina D en ambos grupos.</i>	83
Tabla 14. <i>Estatus de vitamina D en ambos grupos de tratamiento.</i>	83
Tabla 15. <i>Descripción compartimento grasa y óseo medido por DXA en la cohorte.</i>	84
Tabla 16. <i>Descripción del compartimento grasa y óseo en pacientes por tratamiento.</i> ..	85
Tabla 17. <i>Descripción del compartimento muscular en la población VIH.</i>	86
Tabla 18. <i>Descripción del compartimento muscular en ambos grupos.</i>	86
Tabla 19. <i>Índice de masa muscular. Características generales de la cohorte.</i>	87
Tabla 20. <i>Índice de masa muscular: características de los pacientes naive y tratados; variable cualitativas generales</i>	88
Tabla 21. <i>Índice de masa muscular: Correlación variables relacionadas con VIH y antropométricas en el global de la cohorte de 321 pacientes.</i>	88
Tabla 22. <i>Índice de masa muscular: Correlación con variables antropométricas y relacionadas con la infección por VIH en ambos grupos.</i>	89

Tabla 23. Índice de masa muscular: correlación con parámetros analíticos en los 321 casos.....	89
Tabla 24. Correlación del IMM con parámetros de laboratorio en ambos grupos... ..	90
Tabla 25. Correlación adipoquinas y vitamina D con IMM en el total de la muestra.....	92
Tabla 26. Correlación entre el IMM y los niveles plasmáticos de adipoquinas y vitamina D .por tratamiento.....	93
Tabla 27. Estatus de vitamina D e índice de masa muscular por grupos de tratamiento.	93
Tabla 28. Correlaciones de composición corporal por DXA y IMM en el total de la población.....	94
Tabla 29. Correlaciones entre composición corporal por DXA y IMM en ambos grupos... ..	95
Tabla 30. Análisis sarcopenia cruda con variables epidemiológicas de los 321 pacientes.	96
Tabla 31. Análisis univariado de sarcopenia cruda con características generales en ambos grupos.....	97
Tabla 32. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros de infección por VIH y variables antropométricas.....	97
Tabla 33. Análisis univariado de sarcopenia cruda y variables antropométricas por grupos.....	98
Tabla 34. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros bioquímicos y propios del VIH.....	98
Tabla 35. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros de laboratorio en ambos grupos.	99
Tabla 36. Análisis univariado de sarcopenia, adipoquinas y vitamina D.....	99
Tabla 37. Análisis comparativo de sarcopenia cruda, adipoquinas y vitamina D.	100
Tabla 38. Análisis de sarcopenia cruda con estatus de vitamina D.	100
Tabla 39. Análisis univariado de sarcopenia cruda con estatus de vitamina D en ambos grupos.....	100
Tabla 40. Análisis de sarcopenia cruda y los compartimentos graso y óseo.	101
Tabla 41. Análisis de sarcopenia y los compartimentos graso y óseo por grupos.	101

Tabla 42. <i>Análisis univariado de ambos conceptos de sarcopenia y composición corporal.</i>	103
Tabla 43. <i>Análisis univariado de sarcopenia según ambas definiciones.</i>	104
Tabla 44. <i>Grado de concordancia entre ambos conceptos de sarcopenia.</i>	105
Tabla 45. <i>Modelo de regresión lineal para IMM.</i>	107
Tabla 46. <i>Modelo de regresión logística para sarcopenia.</i>	108
Tabla 47. <i>Análisis multivariado de sarcopenia por residuos.</i>	109

I. INTRODUCCIÓN

Desde la descripción inicial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a primeros de los 80, la historia natural de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha visto modificada por los grandes avances terapéuticos. Es en los primeros años cuando se identificaron la mayoría de las complicaciones neuromusculares asociadas a la infección. Así, en África, en las primeras descripciones del SIDA se resaltan los cambios importantes en el peso, haciendo referencia a la denominada "slim disease" (1),(2).

Esta pérdida de peso en el contexto de un cuadro consuntivo fue pronto identificada como uno de los factores predictores independientes de mortalidad, descrito por varios autores como Kotler (3), Palenicek (4), Suttman (5).

La disminución de peso se debe sobre todo a reducción del tejido magro, pero también del tejido adiposo ("wasting syndrome")(WS). Es más frecuente verlo en el contexto de un fracaso virológico o inmunológico, infecciones concomitantes, malabsorción o anorexia.

Con la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado era esperable un descenso significativo de este cuadro consuntivo. Sin embargo, a pesar de que éste ha caído incluso en mayor proporción que otras entidades definitorias de SIDA, sigue siendo un problema clínico en niños y adultos. En algunas series publicadas en Boston (6) más de un 20% de los pacientes perdían más del 5% de su peso de forma mantenida más de un año, y del total de los pacientes, un 8% tenían un índice de masa corporal (IMC) menor de 20kg/m²(7).

Los beneficios sobre morbilidad del TAR son incuestionables (8) (figura 1). Sin embargo, éste ha traído consigo una serie de efectos deletéreos. Uno de los aspectos más estudiados por frecuentes han sido los cambios en la composición corporal. Es bien conocido el efecto negativo de determinados fármacos antirretrovirales sobre la distribución y cantidad de la grasa corporal (el denominado síndrome de lipodistrofia, LS)(9)(10). Estos cambios asociados a la grasa producen pérdida ponderal, y es importante diferenciarlos de los debidos a pérdida de masa magra (sarcopenia y síndrome de consunción o "wasting syndrome").

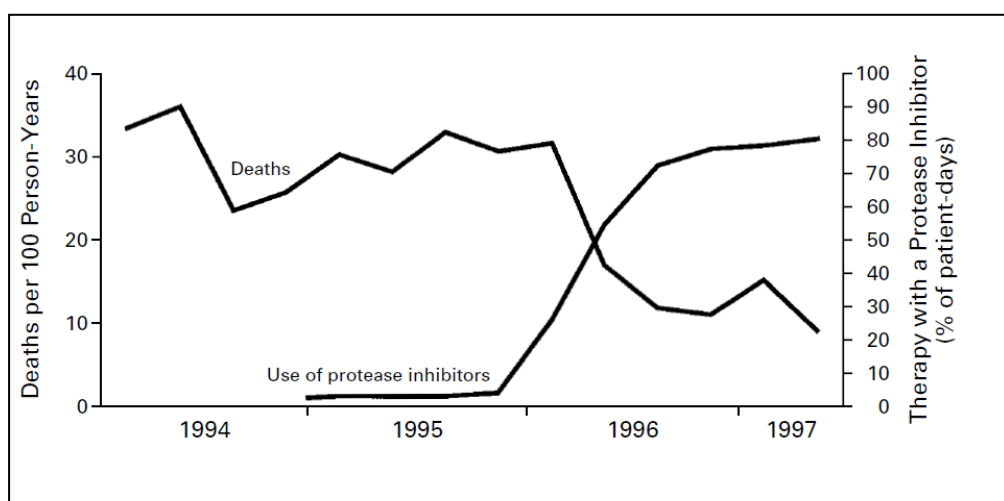


Figura 1. Mortalidad y frecuencia de uso de TAR combinada

No sólo se afecta la grasa en la infección por VIH, también se sabe desde hace unos años el impacto sobre el hueso (densidad mineral ósea), por la enfermedad en sí o por el TAR (11), (12).

El otro compartimento corporal importante, el muscular, ha sido la cenicienta en la investigación. En efecto, es muy poco conocido la repercusión del virus VIH y de los antirretrovirales sobre la masa magra esquelética, la interrelación de ésta con los otros compartimentos corporales (hueso y grasa), con los distintos tipos de tratamiento, y los posibles factores patogénicos que la modifican.

Como se indica más adelante, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral es el análisis del compartimento muscular en pacientes con infección VIH. Con la finalidad de presentar el estado actual de la valoración de la composición corporal, se expone en las siguientes páginas una breve revisión de los métodos utilizados para su evaluación.

1. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

El organismo está clásicamente dividido en cuatro compartimentos: agua, músculo, grasa y hueso.

Los modelos de composición corporal han evolucionado a la par que se desarrollaban nuevas técnicas para su estudio. De forma sintética, se ha pasado de un modelo bicompartimental, basado en la diferenciación de la "*masa grasa*" de la "*masa libre de grasa*", al modelo multicompartimental en el que definimos: agua, hueso, músculo, grasa y un quinto compartimento miscelánea que incluye vísceras, tendones, tejido conectivo y piel.

En medio, los modelos tri y tetracompartimentales, además de la grasa, diferencian el agua y el hueso de la masa libre de grasa.

En la figura 2 se representan estos niveles.

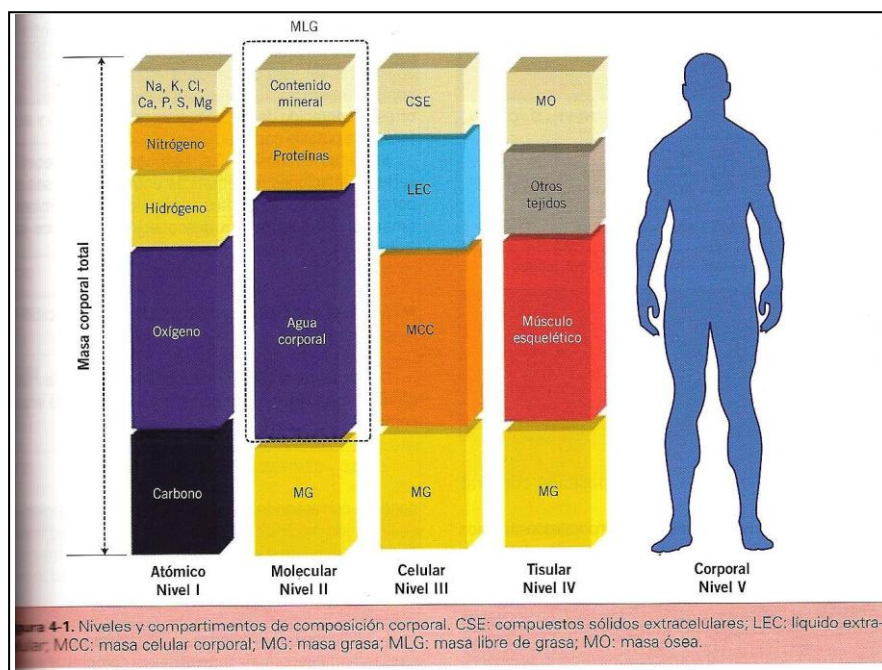


Figura 2. Niveles de composición corporal.

Sea cual sea el modelo utilizado, el peso corporal es resultado de la suma del peso de estos compartimentos. A priori, éste podría ser un buen marcador del estado de los compartimentos corporales, principalmente del compartimento magro (o libre de grasa), que es el mayoritario.

$$\text{PESO} = \text{GRASA} + \text{MASA LIBRE DE GRASA (HUESO, AGUA, MUSCULO, MISCELANEA)}$$

Sin embargo, las variaciones en el peso reflejan también cambios en la masa del tejido adiposo, agua o hueso. Por ejemplo, los pacientes con edemas tienen un mayor peso, como reflejo del aumento del compartimento acuoso.

Es por ello que la cuantificación aislada del peso, o de su índice relacionado a la altura, el índice de masa corporal (IMC), no permite distinguir cuál o cuáles de los compartimentos se ha modificado. Es más, puede inducir a error porque pequeñas variaciones o intercambios entre los compartimentos pueden no traducirse en cambios en el peso corporal. Pese a todas estas limitaciones, el IMC ha demostrado ser un predictor independiente de morbilidad y se utiliza de forma habitual en la práctica clínica y en el contexto de estudios de investigación.

Aunque el peso y el IMC sirven como primera aproximación se complementan con otros métodos, ya sea antropométricos, técnicas de imagen, isotópicas, impedanciometría o absorciometría, sobre todo en el seno de estudios experimentales.

2. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE COMPOSICIÓN CORPORAL.

La composición corporal puede medirse *in vitro*, si se lleva a cabo en tejidos procedentes de biopsias o necropsias; o bien, realizarse *in vivo*, con los métodos que se describen a continuación. Éstos comenzaron a desarrollarse en los años 40 en el laboratorio de Behnke (13). Desde entonces, ha existido un gran avance en técnicas de medición tanto directas como indirectas, las cuales han permitido la evolución del modelo compartimental, desde el más simple, bicompartimental (grasa y libre de grasa) a los modelos multicompartimentales actuales (tabla 1).

Tabla 1. Métodos de análisis de composición corporal.

Técnica de estimación	Método
Directa	Análisis en cadáveres Análisis de Activación de Neutrones (AAN)
Indirecta	Densitometría hidrostática(DH) Dilución Isotópica Potasio corporal Total (PCT) Densitometría por rayos X Dual (DXA) TAC/RM Pletismografía por desplazamiento de aire (PDA)
Doblemente indirecta	Antropometría Bioimpedanciometría (BIA) Ecografía

No existe una técnica perfecta para el estudio de la composición corporal. Tampoco es posible medir directamente todos los compartimentos; para calcularlos hay que recurrir a relaciones matemáticas entre los diversos componentes. La combinación de varios métodos y el uso de modelos matemáticos ha permitido el avance en el conocimiento de la composición corporal.

Los métodos de valoración de composición corporal los podemos esquematizar en seis grupos:

a) Métodos antropométricos:

En la práctica clínica, la forma más directa de conocer el estado de composición corporal (aparte de la mera inspección del paciente), se basa en la medición del peso, la talla, el índice de masa corporal.

Aunque sirven como aproximación tienen ciertas deficiencias, como hemos dicho, puesto que no nos dan una idea precisa del estado de cada uno de los compartimentos corporales.

Otras medidas antropométricas, los *pliegues* (cutáneos tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco) y de los *perímetros* (braquial), como indicadores indirectos, los primeros de tejido adiposo, y los segundos de masa esquelética, aunque poco reproducibles (por la gran variabilidad inter/intraindividual) y engorrosos, permiten un mejor conocimiento de la composición corporal. Existen normogramas para calcular la masa grasa y magra (Gurney y Jelliffe) y ecuaciones de predicción a partir de los pliegues cutáneos (Slaughter y Norman).

A pesar de sus carencias, numerosos estudios en Nutrición Clínica han utilizado la antropometría para el diagnóstico y el seguimiento de la malnutrición y de las alteraciones cuanti/cualitativas de los distintos compartimentos corporales asociadas.

b) Técnicas analíticas:

La cuantificación de las proteínas plasmáticas (proteínas totales, albúmina, prealbúmina, proteína unidora de retinol, la transferrina, etc.) nos permiten conocer de forma aproximada el estado de la masa magra. Igualmente, el índice creatinina/altura, la urea (o el nitrógeno unido a la urea), el número total de leucocitos nos dan información sobre la reserva proteica.

Los niveles plasmáticos de colesterol, de triglicéridos, las transaminasas son marcadores indirectos y poco fiables del tejido adiposo.

En hueso, conocer las proteínas que intervienen en el recambio óseo no aporta información fiable y están en desuso por su escasa rentabilidad.

c) Métodos isotópicos.

Utilizan átomos marcados, que están habitualmente en los compartimentos corporales, como base para estimaciones matemáticas.

Los más habituales son:

- *el Análisis de Activación de Neutrones (AAN)*, que utiliza calcio (^{49}Ca) como marcador de masa ósea, nitrógeno (^{15}N) para estimar masa muscular, fósforo, sodio y cloro para el agua corporal, y carbono y oxígeno para conocer el estado de la masa grasa.
- el ^{40}K , un isótopo radiactivo natural, que representa una fracción fija del potasio corporal total (0,0118%), y que se utiliza como marcador de la masa libre de grasa ya que se asume que el K^+ se localiza casi exclusivamente en dicho tejido.
- *los Métodos de Dilución Isotópica* (agua marcada con ^{18}O), el Deuterio o el Bromo: sirven para estimar agua corporal total, agua extracelular y agua intracelular.

Todas estas técnicas isotópicas tienen en común que son caras, precisan personal entrenado y suponen radiación ionizante para el paciente. Hoy en día se reservan al ámbito de la investigación.

d) Densitometría hidrostática (DH) y Pletismografía por Desplazamiento de Aire (PDA).

Ambos métodos parten del principio de *Arquímedes*, por el cual el volumen de un cuerpo es igual al volumen de agua desplazado por dicho cuerpo cuando es sumergido en el agua.

- La *DH* fue desarrollada en los años 40 por Behnke (13), y supone la inmersión del paciente en un tanque de agua a 37°C con las complicaciones que ello conlleva en pacientes con edades extremas, muy enfermos, etc. Se utiliza poco y en contexto de estudios de investigación.

- La *Pletismografía por Desplazamiento de Aire* apareció más tardíamente, en los años 90, sustituye el agua por el aire, introduciendo al individuo en una cámara con un volumen de aire establecido. No requiere gran colaboración del paciente, es fácil y rápida, aunque presenta alguna limitación, como son los pesos extremos (>200 kg y <8 kg) y la funcionalidad pulmonar alterada.

Con ambos métodos se recogen volúmenes, de los cuales, con fórmulas matemáticas, se estiman densidades y de ahí los pesos (fórmulas de Siri y Brozek)(14, 15).

e) Impedanciometría Bioeléctrica (BIA):

Se basa en la capacidad del cuerpo de conducir la corriente eléctrica en función de su contenido en agua. Así la conductividad de la "masa libre de grasa" es mayor que la conductividad de la masa grasa (al carecer de agua). Utiliza un modelo tricompartimental (grasa, agua y masa libre de grasa) (Figura 3).

Sus ventajas principales son su facilidad, no invasividad, bajo coste, portabilidad y escasa variabilidad interindividual, lo que hace que sea una técnica utilizada en estudios poblacionales.

Entre sus desventajas cabe destacar que es un método indirecto (no mide ningún compartimento directamente) por lo que al inferir podemos cometer errores, debidos a la geometría corporal, el estado de hidratación, sexo, edad y raza. Por ello, deben validarse para la población concreta de estudio. Además, puede interferir con marcapasos y otros equipos de Biomedicina.

Sus aplicaciones más frecuentes están en el campo epidemiológico, y estudios de farmacocinética y distribución corporal de medicamentos. Permiten establecer relaciones entre composición corporal y factores de riesgo (16).

f) Absorciometría Dual por rayos X (DXA)

Introducida a principios de los años 1960, primero fue la Absorciometría de fotón único, posteriormente, las técnicas de doble fotón y finalmente se le añadió una fuente de rayos X de doble energía como fuente de fotones, el DXA que hoy conocemos.

Se basa en el efecto Compton por el cual, cuando un haz de fotones atraviesa un tejido, la intensidad de dicho haz, al ser detectado en el lado opuesto al que penetró, habrá disminuido en función del espesor, la densidad y la composición química del tejido atravesado. En el organismo, el DXA recoge las diferentes atenuaciones que sufre el haz de rayos X al atravesar el componente óseo, graso y no graso (magro). La masa de dichos tejidos se extrae de una fórmula matemática a partir de los coeficientes de atenuación obtenidos.

El modelo que define el DXA es tricompartmental: masa grasa, masa ósea y masa libre de grasa o magra ("lean mass"), compuesta por agua, proteínas, glucógeno y minerales de los tejidos no grasos extraesqueléticos (Figura 4).

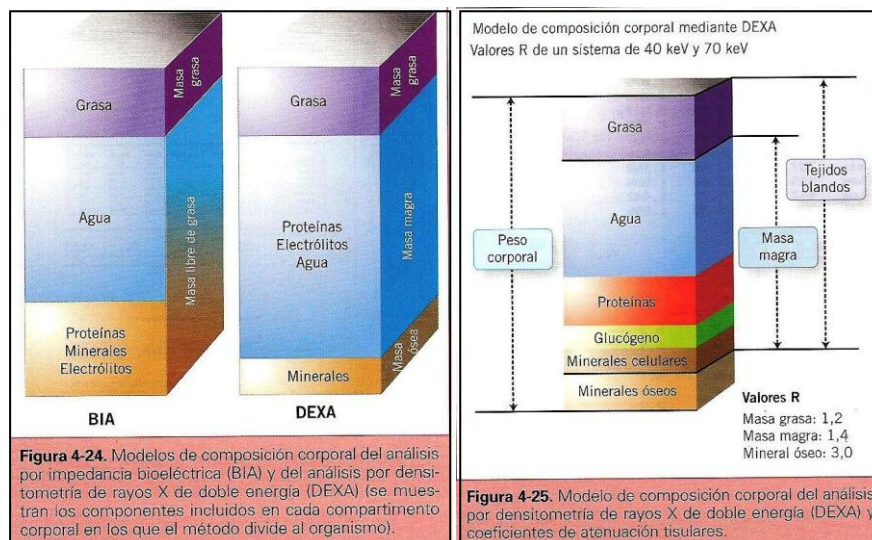


Figura 3 y Figura 4. Modelos de composición corporal por BIA y DXA.

Las aplicaciones del DXA se han ampliado según ha ido modificándose y perfeccionándose los aparatos (distintas energías: Lunar, Norland, Hologic) (figura 5) y ha pasado de ser la técnica de referencia (*gold standard*) para estudio de densidad mineral ósea, para utilizarse también en monitorización de cambios en la composición corporal (por ejemplo, en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica) o en el campo de la prevención de enfermedad cardiovascular estimando la masa grasa (17) .

Además, permite estudios longitudinales porque identifica pequeños cambios en los compartimentos y su coeficiente de variación es menor del 2%. Muestra una elevada correlación con el TC, considerado éste el método de elección (junto con la RM) por su gran fiabilidad (18).

Las limitaciones más importantes del DXA tienen que ver con cuestiones técnicas (software, calibración, tamaño de la mesa, no apto para superobesidades mórbidas), y con alteraciones en la hidratación tisular.

Sus principales ventajas radican en ser una técnica no invasiva, rápida, reproducible, precisa y poco ionizante, por lo que su uso se está expandiendo tanto en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos.

La aplicación en el estudio de la masa muscular esquelética es más novedoso, menos conocido pero en alza, dado que proporciona una información muy relevante de la distribución de la masa magra (extremidades y tronco) y permite hacer comparaciones en cuanto a masa grasa y masa ósea (19, 20).

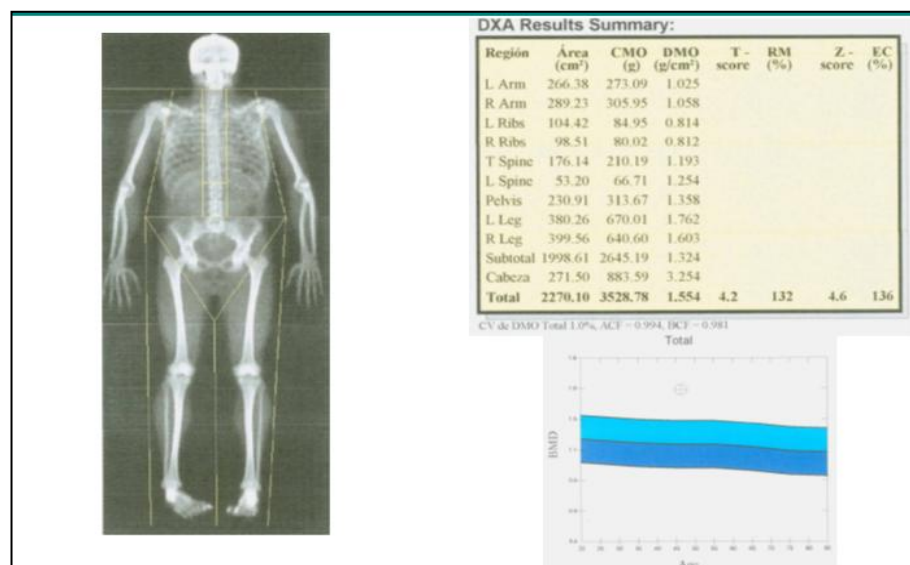


Figura 5. Ejemplo de DXA Hologic.

g) Técnicas de imagen.

En este apartado se incluyen la ecografía, la Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM).

Aunque la *ecografía* es un método rápido y no ionizante, su utilidad en el campo de la composición corporal se limita a estudio de la distribución de la grasa para mejorar la sensibilidad de la plicometría. Presenta una gran variabilidad inter e intraindividual por lo que no se recomienda su uso habitual.

La *Tomografía Computerizada (TC)* es un método muy sensible para valorar densidades de los tejidos permitiendo establecer diferencias entre ellos del 1% (frente al 5% de la radiología convencional). Es una técnica validada y utilizada para medir grasa abdominal, distinguiendo entre subcutánea y visceral, redistribuciones de la grasa (síndrome de lipodistrofia asociado al VIH) o para conocer la distribución regional de la masa muscular (21, 22).

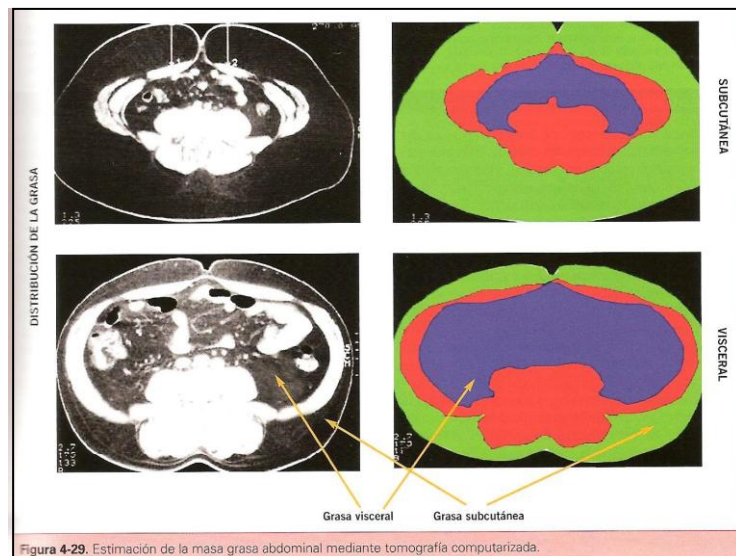


Figura 6. .Estimación de grasa mediante TC.

En la actualidad, un corte de TC a nivel de columna lumbar-L4 (*figura 6*) se considera de referencia para calcular la grasa abdominal (subcutánea, visceral, retroperitoneal y perivisceral). Posibilita hacer estimaciones de riesgo en poblaciones de riesgo cardiovascular. Sin embargo es cara y supone irradiación excesiva para el paciente, por lo que no se utiliza de forma habitual en la clínica.

La *Resonancia Magnética (RM)* permite reconstruir los tejidos en tres dimensiones e identificar perfectamente la cantidad de tejido magro y graso, su utilidad es similar a la del TC en estudio de estimación de la distribución regional de la grasa o masa muscular, pero ofrece la ventaja sobre el TC de no ser ionizante. Por contra, es una técnica lenta y costosa, por lo queda reducido su uso en el ámbito de la investigación. En su modalidad espectroscópica, aunque todavía en desarrollo, ofrece información sobre el tejido magro cuantificando la concentración de carbono.

3. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Los cambios en la composición corporal suceden de forma biológica con la edad. Así, *en la infancia* hay un mayor crecimiento de las extremidades inferiores en relación al tronco con gran mineralización del hueso.

En *la adolescencia* se produce una aceleración del crecimiento en longitud y un aumento de la masa corporal total, presentando diferencias según el sexo en cuanto a cronología e intensidad. Hacia los 10 años, los niños tienen el 55% y las niñas el 59% del peso adulto, a expensas, en las niñas, de la grasa corporal total (que aumenta casi en un 120% antes de la menarquia) y de la masa magra: en el varón aumenta unos 35 kg entre los 10 y 20 años, mientras que en la mujer lo hace sólo en la mitad (unos 18 kg) en ese período.

A partir de los 40 y 50 años, y hasta llegar a los 70-75 años se incrementa la masa grasa en ambos sexos, produciéndose cambios en su distribución: más en el tronco y vísceras y menos en las extremidades.

Respecto a la masa ósea, está bien descrito que el pico de densidad mineral ósea se produce entre los 30-35 años, y es a partir de este momento cuando empieza a descender. En las mujeres este descenso se precipita con la aparición de la menopausia.

El contenido de agua en la composición corporal viene a representar un 70%, en un adulto joven y un 60% en una persona menos joven, sin embargo en personas adultas el agua llega a disminuir hasta llegar a un 50%. Estas pérdidas de agua están en relación con las pérdidas de masa magra.

Con respecto al músculo, se considera que la masa muscular alcanza su pico máximo entre los 25-35 años, se mantiene estable hasta los 45-50 años y a partir de entonces comienza a declinar a un ritmo anual del 1-2% (23). Ese ritmo aumenta hasta un 1,5% entre los años 50-60, y un 3% a partir de los 60 años. Otros autores, sin embargo, hablan de un declinar por década del 6% a partir de

los 45 años, de manera que una persona de 85 años tendría una reducción del 25% respecto a la de 45 años (24) (25, 26).

En 2009, Kelly et al, publicaron datos de composición corporal (masa grasa, magra y densidad mineral ósea), tras analizar a una población de más de 20.000 norteamericanos del NHANES, con un rango de edad que abarcaba desde los 8 hasta los 85 años. (figura 7) (27). Estos datos se utilizan de referencia en la literatura.

En resumen, a partir de los 45 años, observamos un descenso paulatino de la masa magra, contenido acuoso y de hueso, a favor del tejido adiposo. Este intercambio se traduce en variaciones en el peso corporal variables.

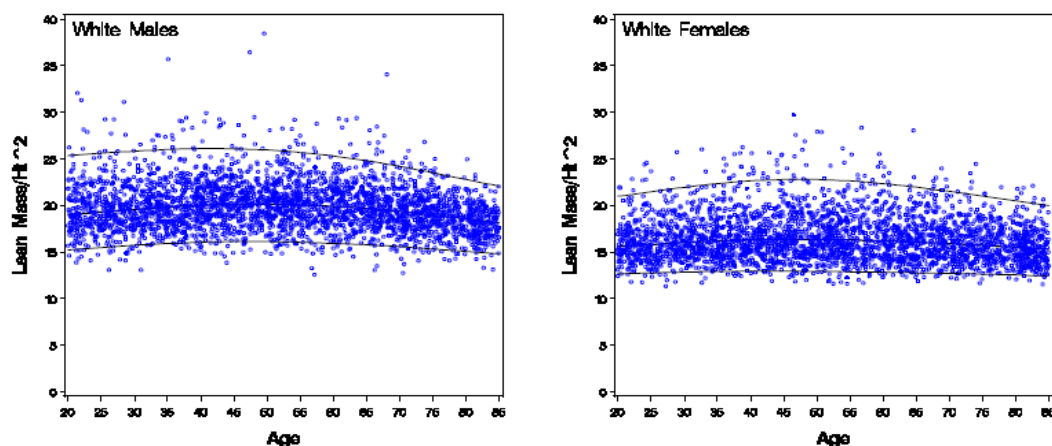


Figura 7. Cambios en la masa magra en relación con la edad.

No sólo se producen cambios con la edad, sino que muchas enfermedades cursan con alteraciones de la composición corporal. Por ejemplo, la obesidad supone un aumento significativo y desproporcionado de tejido adiposo, tanto subcutáneo, como visceral y ectópico (grasa intramiocelular). Se han publicado numerosos estudios utilizando TC/RM o BIA/DXA para describir el síndrome de lipodistrofia en VIH y estimar el riesgo de morbilidad cardiovascular asociado (20, 28-30). Con respecto al compartimento óseo, las variaciones en la masa ósea (por DXA) han permitido establecer riesgo de mortalidad y discapacidad en ancianos.

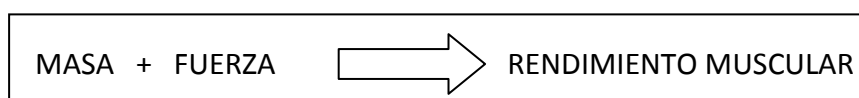
4. EL COMPARTIMENTO MUSCULAR. MÉTODOS DE VALORACIÓN.

Desde el inicio en los años 40 del estudio de composición corporal, uno de los propósitos de los investigadores ha sido conocer el compartimento magro del organismo para poder evaluar y distinguir situaciones de *emaciación* (wasting syndrome) o *caquexia* por enfermedad, de la pérdida muscular fisiológica por la edad. En el otro extremo, en Medicina Deportiva, los estudios en atletas permiten conocer mejor la asociación entre rendimiento deportivo y el estado del compartimento magro.

Es importante diferenciar *masa magra* de *masa muscular*. La primera incluye todos los tejidos que no son grasa, hueso o agua extracelular. La segunda, aunque también incluye el músculo liso y visceral, se refiere principalmente a la "*masa muscular esquelética*", siendo además este tipo de musculatura la mayoritaria del compartimento magro del organismo.

El mayor problema para su estudio es que con las técnicas de composición corporal comúnmente empleadas, no podemos distinguirla fácilmente de la musculatura lisa, del miocardio y de los tejidos extraarticulares no óseos que lo rodean (ligamentos, tendones, tejido conectivo).

Además, como ocurre con el tejido adiposo o el hueso, el músculo en un órgano vivo, cuya *masa* ejerce su efecto a través del desarrollo de una *fuerza*, y ésta a su vez, debe ser coordinada para conseguir un *rendimiento* adecuado. Por esta razón, los estudios que evalúan asociación entre masa muscular esquelética y resultados clínicos (caídas, mortalidad, rendimiento) suelen completarse con métodos de medida de la fuerza y de la funcionalidad, como el uso del dinamómetro para la fuerza de prensión de la mano (muy útil como parámetro de desnutrición proteica), o la velocidad de la marcha (para el diagnóstico de sarcopenia).



Los métodos que evalúan masa muscular esquelética son varios. Sin embargo, sólo el TC y la RM pueden distinguir la densidad muscular esquelética del resto de sustancias no grasas, acuosas u óseas (tendones, articulaciones, piel). En ambas técnicas podemos obtener cortes transversales de cualquier parte del cuerpo y calcular el área de masa muscular (cm^2), el volumen (cm^3) y la masa (kg) (22, 31).

La correlación del TC y la RM con los estudios en cadáveres, casi llega a la unidad ($r=0,97-0,99$) confirmando la precisión de ambas técnicas (32) (33). El hecho de que sean caras, lentas y expongan al individuo a radiaciones ionizantes (en el caso del TC), las ha desplazado a favor de otras técnicas indirectas en la práctica clínica y, cada vez más, en estudios de investigación.

Algunos autores han utilizado la *antropometría* para predecir masa muscular total, llegando a estimarla con gran precisión (usando como comparador la RM) en sujetos delgados (32) (34). La medición de la *excreción en orina de 24 h* de metabolitos del catabolismo muscular (*creatinina* y su catabolito *creatinin-3-metilhistidina*) permite estimar masa magra pero no es específica del tejido esquelético y es muy dependiente de la dieta realizada en los días previos. Comparada con una técnica validada, como es el TC, presenta una gran variabilidad y menor fiabilidad (22, 31).

El uso de ^{40}K tampoco obtiene una gran correlación con el CT y se modifica mucho en función de la edad y la actividad física, pudiendo subestimar hasta en un 20% la masa esquelética (35).

La *Bioimpedanciometría (BIA)* distingue la denominada masa libre de grasa (MLG) y la *Absorciometría Dual por rayos X (DXA)* la masa magra (*lean mass*). La BIA mide principalmente la masa magra en extremidades al ser ésta el conductor eléctrico dominante de los miembros, mientras que el DXA también aporta datos del músculo troncular. Ambas han demostrado una buena correlación con el TC (36) y se ha utilizado para definir los puntos de corte de normalidad y sarcopenia (16) (37, 38).

Las principales limitaciones de ambas son los cambios en el estado de hidratación (incluso el momento del ciclo menstrual es un factor limitante), los

pesos extremos y la variabilidad por etnia, edad y sexo. Además, tanto BIA como DXA no diferencian ese quinto compartimento heterogéneo constituido por la piel, tejidos articulares y vísceras.

No obstante, con el desarrollo tecnológico de los aparatos de medida y el mayor conocimiento de su comportamiento en la población, son consideradas, sobre todo el DXA, de elección (por su costo-eficacia) en el estudio del compartimento muscular.

Las ventajas del DXA sobre la BIA son varias: su mínimo coeficiente de variación (35), la alta correlación con el CT ($r=-0,95$) y con la RM ($r=0,942$) (figura 8) (21),(18), su precisión para estimar masa corporal total (39), y la posibilidad de distinguir la masa troncular de la apendicular (extremidades superiores e inferiores, individualizada) y, por tanto, estudiar distribución. Permite relacionar masa magra con la masa grasa y la ósea, y, lo que es más importante, facilita el seguimiento en el tiempo de forma sencilla, reproducible y poco radiactiva. Por ello, se la considera la técnica de elección para el estudio de la masa magra, tanto en la clínica como en el seno de un estudio experimental.

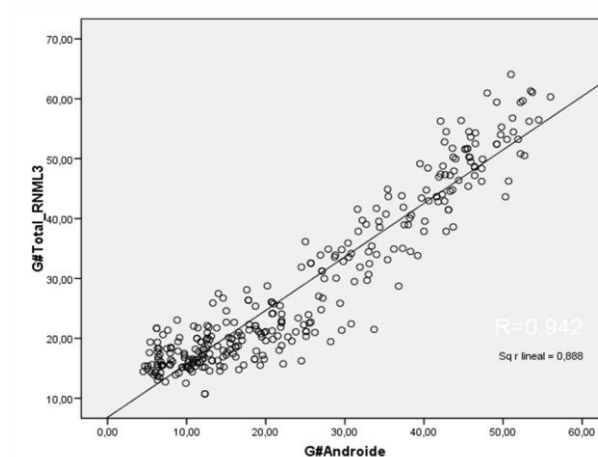


Figura 8.. Correlación DXA y RM para medición de masa muscular.

En la tabla 2 se exponen los métodos de valoración muscular, recalcando sus ventajas y desventajas principales, basado en el Consenso Europeo sobre Envejecimiento publicado en el año 2010 (39).

Tabla 2. *Métodos de valoración de masa muscular.*

TÉCNICA	MEDIDA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
RM	corte transversal	Precisa y reproducible	Cara y lenta
TC	corte transversal	Precisa y reproducible	Cara e ionizante
creatinina	Excreción 24 h	Barata y segura	Poco reproducible, 24 h recogida orina
3-metil-histidina	Excreción 24 h	Barata y segura	Poco reproducible, dieta especial previa
BIA	Conducción eléctrica	Barata, segura	Mide masa apendicular, menos reproducible
DXA	Atenuación rayos X	Precisa y reproducible	Mínima radiación ionizante, algo cara
Biopsia muscular	Fibras musculares	Directa, mide las fibras	Invasiva

5. CAMBIOS EN COMPARTIMENTO MUSCULAR: CAQUEXIA.

A lo largo de la Historia, la pérdida de peso ha sido una de las características de las enfermedades graves y/o crónicas y un conocido factor predictor de morbilidad y mortalidad. La pérdida de peso por disminución de la masa muscular se ha clasificado, tradicionalmente, en 3 formas dependiendo de su etiología: debida a enfermedad (*caquexia*), a la inactividad (*atrofia*) o a cambios fisiológicos (*sarcopenia*).

El término **caquexia** proviene del griego: *kakòs* (malo) y *hexis* (condición). Se la define como un síndrome metabólico complejo debido a una enfermedad de base, que se caracteriza por pérdida grave de masa muscular (*severe wasting* en inglés) por enfermedades consuntivas (cáncer, insuficiencia cardíaca severa, enfermedad renal crónica o hepática avanzada, tuberculosis), (40) con o sin pérdida concomitante de tejido adiposo (41). Se asocia a inflamación, insulinoresistencia, anorexia e incremento del catabolismo proteico.

Aunque el término como tal es relativamente reciente (41) (42) la asociación entre enfermedades crónicas, el deterioro del estado nutricional, la pérdida de peso, la calidad de vida disminuida y el riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad, es bien conocida desde ya la Edad Antigua. En el siglo III aC, Hipócrates de Kos, describió el término de *enfermedad consuntiva* asociado a una enfermedad terminal: "*La carne se consume y convierte en agua, (...) el abdomen se rellena de agua, los pies y las piernas se hinchan, los hombros, las clavículas, el tórax y los muslos se derriten (...). La enfermedad es fatal*".

Para que la caquexia se considere como tal necesita de la presencia de tres factores: enfermedad crónica de base, pérdida de masa magra y estado inflamatorio crónico.

La *pérdida de masa magra* es característica en la caquexia y suele asociarse a insulinoresistencia. Se debe principalmente a un incremento en el catabolismo proteico. También contribuye el encamamiento, la ingesta insuficiente, la malabsorción de los nutrientes, etc.

El estado de inflamación es característico y parece previo a la disminución de la masa muscular. Se cree que secundario al disbalance entre citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IFN γ) y citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-12, IL-15). De hecho, se ha descrito asociación entre el aumento de IL-6 y de proteína C reactiva con la pérdida de masa magra concomitante (43)(44).

En esta situación de consunción lo más frecuente es tener bajo peso por descenso de la masa magra y, en ocasiones, también de la masa grasa. Sin embargo, en obesos el peso no es un marcador fiable de pérdida de músculo, dado que permanece aumentado a expensas del tejido adiposo. La presencia de una enfermedad emaciante permitirá establecer el diagnóstico de caquexia.

No siempre es fácil distinguir *caquexia* de *sarcopenia* porque que muchos individuos sarcopénicos tienen una actividad inflamatoria de bajo grado. La ancianidad se relaciona con estado proinflamatorio e insulinoresistencia (45). Los pacientes infectados por HIV o los que padecen enfermedades inflamatorias crónicas (AR, EPOC) son otro ejemplo. En estos casos, se considera que este estado inflamatorio no es tan relevante como para incluirlo dentro de la definición de caquexia (tabla 3)

Tabla 3. Diferencias entre sarcopenia y caquexia.(46)

ALTERACIÓN METABÓLICA	SARCOPENIA	CAQUEXIA
SINTESIS PROTEICA	↑	↑
CATABOLISMO PROTEICO	=	↑
MASA y FUNCIÓN MUSCULAR	↓	↓
MASA GRASA	↑ =	↓
GASTO ENERGÉTICO	↓	↑
INFLAMACIÓN	=	↑
INSULINORRESISTENCIA	↑	↑

6. SARCOPENIA.

6.1. CONCEPTO.

El término "sarcopenia" proviene del griego: *sarx* (carne) y *penia* (disminución). Fue Irwin Rosenberg, en 1989 quien lo acuñó (47), observando los cambios en la composición corporal que ocurrían con la edad. Además, este autor encontró que la ancianidad suponía un aumento en la masa grasa (al menos inicialmente) y una disminución progresiva de la masa ósea (39).

La **sarcopenia** es una condición que conlleva pérdida de masa muscular esquelética y pérdida de fuerza. Ello provoca una disminución de la tasa metabólica y de la capacidad funcional, lo que finalmente es predictor de discapacidad en las etapas tardías de la vida. *Sarcopenia* se podría asemejar al concepto de *osteopenia*, el cual estima riesgo de fracturas. El descenso "fisiológico" de la masa muscular y su asociación con morbilidad en el anciano ha cobrado relevancia en los últimos años porque se la considera un precursor de la condición del *anciano frágil*.

La importancia del músculo esquelético radica tanto en sus funciones mecánicas como extramecánicas. El músculo supone el 60% de la reserva proteica del organismo. La pérdida de musculatura es la responsable de la disminución de fuerza muscular, del descenso en su rendimiento, y en último término de la pérdida de autonomía y del riesgo aumentado de caídas y muerte (48)(49). Además, con la pérdida de músculo, la función respiratoria también se altera disminuyendo la capacidad vital.

El músculo es la fuente principal de aminoácidos en la respuesta al estrés metabólico. Como consecuencia del catabolismo proteico que ocurre, se liberan a la circulación hepática, tubo digestivo y sistema inmune, aminoácidos implicados en la respuesta a la agresión, en especial la glutamina. El sujeto sarcopénico tiene disminuida esta respuesta.

Aunque la sarcopenia se ha relacionado inicialmente con la edad avanzada, su aparición puede deberse a otras situaciones distintas del envejecimiento, tales como enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide) e infecciones (tuberculosis, VIH, etc.), apareciendo por ello en cualquier segmento de edad.

Por último, la **obesidad sarcopénica** es un estado de preservación e incluso aumento de la masa grasa, con pérdida de tejido magro, en presencia de una enfermedad (neoplásica o inflamatoria) o del propio envejecimiento. A diferencia de la sarcopenia, el peso y el IMC suelen estar aumentados (50). Baumgartner y colaboradores encontraron que la obesidad sarcopénica en ancianos es un mejor predictor de discapacidad, de alteraciones de la marcha y de caídas que la sarcopenia o la obesidad por separado (51).

Un reciente estudio en población coreana ha encontrado una mayor incidencia de síndrome metabólico y e insulinoresistencia en la obesidad sarcopénica que la obesidad o la sarcopenia por separado (52). De hecho, los niveles de leptina, habitualmente aumentados en la obesidad y descritos también en sarcopenia (53), son aún mayores en la obesidad sarcopénica (53) (54).

6.2. ETIOPATOGENIA DE LA SARCOPENIA.

Aunque no bien conocido aún, se cree que la sarcopenia tiene un origen multifactorial. Se han descrito causas hormonales: descenso de la testosterona (55, 56); disminución de la dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S) (55)(57), descenso de la hormona de crecimiento (58) y una menor sensibilidad a la insulina, lo cual podría favorecer el aumento en el catabolismo proteico.

Otros factores como la disminución de la actividad física, la cual propiciaría una reducción en la masa muscular con predominio de fibras tipo I, y una menor ingesta, tanto proteica como de nutrientes fundamentales en el

metabolismo muscular (potasio, vitamina B6, magnesio, calcio), favorecerían la reducción del tejido magro.

Factores menos frecuentes que parecen influir son la ingravidez, la inanición, los síndromes malabsortivos y las enfermedades de la placa motora por enfermedades neurológicas (que causan denervación muscular). Queda por esclarecer el papel de las enfermedades infecciosas crónicas en el desarrollo de la sarcopenia.

6.3. CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA SARCOPENIA.

En primer lugar, se observa una disminución de las fibras tipo I (lentas) y II (rápidas), pero más acentuado de las tipo II, con una reducción de su tamaño, lo cual no se sabe si es previo o posterior al cambio de actividad física que ocurre en la sarcopenia (menos intensa y vigorosa, propia de las fibras tipo II) (59).

A nivel celular, se observa una disminución del volumen intracelular respecto al extracelular (cociente intra/extra disminuido). Se cree que ésta es la razón por la que disminuye el gasto metabólico basal por unidad de masa magra en ancianos, comparado con adultos jóvenes.

Es llamativa la infiltración de grasa y de tejido conectivo en el compartimento muscular (*grasa intramiocelular*), lo cual da un aspecto marmóreo a los músculos. Este depósito es intracelular (en las mitocondrias) y extracelular y se observa muy bien en el TC y en la RM marcada con H^+ (60). Los lípidos se acumulan más en las fibras tipo I, y menos en las tipo II, explicando una menor fuerza muscular.

La infiltración grasa, tanto mitocondrial como extracelular, en la masa muscular esquelética parece estar implicada en la insulinoresistencia que aparece con frecuencia en la sarcopenia. Hay una asociación bien demostrada de los niveles de lípidos en la masa muscular y la insulinoresistencia en hombres, aunque en mujeres no está tan claro (los estudios se realizaron con técnicas distintas: biopsia en hombres, TC en mujeres). (61)

6.4. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE SARCOPENIA.

La sarcopenia se evalúa de dos formas: midiendo masa muscular y evaluando su funcionalidad.

6.4.1. Valoración de la masa muscular en la sarcopenia.

Las técnicas más utilizadas por su facilidad , reproductibilidad y coste son el DXA y el BIA. Se han publicados muchos estudios que han tratado de encontrar un valor de referencia para definir *sarcopenia*.

El punto de corte más aceptado se asemeja al utilizado para categorizar la osteoporosis y fue por primera vez descrito por Baumgartner en 1998 basado en la población de Nuevo México (37). Tras medir por DXA la masa muscular de un grupo extenso de individuos de edad avanzada, estableció como punto de referencia para considerar sarcopenia, el de dos desviaciones estándar por debajo del valor de masa esquelética máxima (considerado en adultos de 35 años del estudio Rosetta)(62). Los sujetos que se encontraban por debajo tenían un mayor índice de discapacidad funcional, independientemente del sexo, raza o etnia.

Para ello, Baumgartner y su grupo crearon un índice que relacionaba la masa muscular de las cuatro extremidades (*masa muscular apendicular, MMA*) con la altura (en m²), al cual denominó: **índice de de masa muscular (IMM)**.

Estableció puntos de corte para ambos géneros para describir la sarcopenia, (38).

$$\text{IMM} = \frac{\text{MMA (kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Varones: 7.26 kg/m²
Mujeres: 5.5 kg/m²

La razón por la que eligió la masa muscular de las extremidades es porque la mayor parte del músculo esquelético se sitúa allí; y a su vez, este músculo esquelético es el principal componente de la masa magra (medida por DXA o BIA). Además, la masa muscular apendicular se correlaciona muy bien con la

masa muscular total, con un coeficiente del 0.96 en varios modelos predictivos, siempre ajustando para sexo y edad, como se expresa en la figura 9 (18).

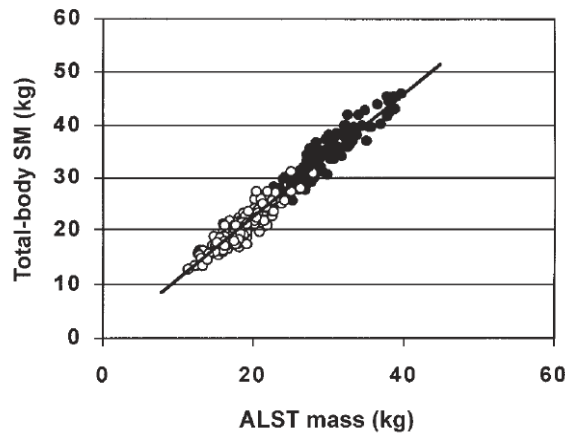


Figura 9. Correlación entre la masa apendicular y la masa muscular total.

Esta definición de sarcopenia, ajustada a la talla, es la más frecuente utilizada. Si bien Baumgartner y colaboradores fueron los primeros en describirla, posteriormente, numerosos autores, utilizando DXA y BIA han sugerido aproximaciones similares, como se detalla en la tabla 4.

Cabe destacar la descripción de sarcopenia que se realizó en el Health, Aging and Body Composition Study (ABC Study) (38). En él, Newman y col., partiendo del mismo índice referenciado a la altura de Baumgartner, medido por DXA, eligen el punto de corte en el 20% del rango inferior, obteniendo valores muy similares a los de éste (7,23 kg/m² en varones y 5,67 kg/m² en mujeres).

La novedad es que observan en su análisis que, la masa grasa es un factor de confusión a considerar, y la incluyen en el índice. Ajustando la sarcopenia a la grasa encuentran una mayor asociación de ésta con un peor estado de salud y peor rendimiento muscular en extremidades inferiores.

Tabla 4. Puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia. (39)

Criterion	Measurement method	Cut-off points by gender	Reference group defined
Muscle mass	DXA	Skeletal muscle mass index (SMI) (Appendicular skeletal muscle mass/height ³)	Based on 2 SD below mean of young adults (Rosetta Study)
		Men: 7.26 kg/m ²	
		Women: 5.5 kg/m ²	
		SMI (ASM/height ²)	Based on sex-specific lowest 20% of study group (n = 2,976)
		Men: 7.25 kg/m ²	
		Women: 5.67 kg/m ²	
Muscle strength	BIA	SMI (ASM/height ²)	Based on sex-specific lowest 20% (Health ABC Study)
		Men: 7.23 kg/m ²	
		Women: 5.67 kg/m ²	
		Residuals of linear regression on appendicular lean mass adjusted for fat mass as well as height	Based on sex-specific lowest 20% (Health ABC Study)
		Men: -2.29	
		Women: -1.73	
		SMI using BIA predicted skeletal muscle mass (SM) equation (SM/height ²)	Based on 2 SD below mean of young adults in study group (n = 200)
		Men: 8.87 kg/m ²	
		Women: 6.42 kg/m ²	
		SMI using absolute muscle mass, not appendicular muscle mass (absolute muscle mass/height ²)	Based on statistical analysis of NHANES III data on older (≥60 years) men and women
		Men:	
		Severe sarcopenia ≤8.50 kg/m ²	
		Moderate sarcopenia 8.51–10.75 kg/m ²	
		Normal muscle ≥10.76 kg/m ²	
		Women:	
		Severe sarcopenia ≤5.75 kg/m ²	
		Moderate sarcopenia 5.76–6.75 kg/m ²	
		Normal muscle ≥6.76 kg/m ²	
Muscle strength	Handgrip strength	Men: <30 kg	Based on statistical analysis of study group (n = 1,030)
		Women: <20 kg	
		Men:	Based on quartiles of study group (n = 5,317)
		BMI ≤ 24 ≤ 29 kg	
		BMI 24.1–26 ≤ 30 kg	
		BMI 26.1–28 ≤ 30 kg	
		BMI > 28 ≤ 32 kg	
		Women:	
		BMI ≤ 23 ≤ 17 kg	
		BMI 23.1–26 ≤ 17.3 kg	
		BMI 26.1–29 ≤ 18 kg	
		BMI > 29 ≤ 21 kg	

A esta segunda descripción de sarcopenia ajustada por talla y grasa total, se la considera de elección para estimar prevalencia de sarcopenia en obesidad, infravalorada con los índices basados sólo en la altura (16). Se considera sarcopénicos a aquellos residuos que se encuentren por debajo del percentil 20 de un modelo de regresión lineal donde la variable dependiente es la masa muscular, y las independientes la talla y la grasa corporal total. Se la conoce también como *sarcopenia por residuos*.

Si se utiliza BIA como técnica de medida, Janssen y colaboradores, establecen el punto de corte de dos desviaciones estándar por debajo de la media tras estudiar a una población americana del NHANES III con más de de

14800 adultos, 4000 de ellos mayores de 60 años (16). Ellos catalogan la sarcopenia en dos clases:

-*tipo I*: entre una y dos desviaciones estándar.

-*tipo II*: menos de dos desviaciones estándar.

6.4.2. Métodos de valoración de la fuerza y rendimiento muscular.

La importancia de que disminuya la masa muscular radica en que ello se traduzca en consecuencias en la fuerza y en la capacidad funcional del individuo. A la pérdida de *fuerza muscular* se denomina por algunos autores *dinopenia* (63) para distinguirla de la *sarcopenia*.

Hay varios estudios que confirman esa relación causal entre pérdida de masa y pérdida de fuerza, pero con muchas limitaciones (64). Parece que la pérdida global de músculo es importante, pero también los cambios cualitativos que en ella se producen, como lo demuestran cortes realizados con TC/RM en los que la fuerza por unidad de área muscular está también disminuida (65)(66).

Los test que evalúan *fuerza muscular* más utilizados y validados son: la *fuerza de prensión de la mano* (que se correlaciona bien con la fuerza de las piernas ((66))) ; el test de *flexoextensión de la rodilla* (67) y el *Peak Espiratory Flow* (buen marcador de la fuerza de los músculos respiratorios).

Los test más utilizados para medir *funcionalidad o rendimiento* son: la *batería corta de estudio del rendimiento físico (ECFA)* (que evalúa equilibrio, marcha, fuerza y resistencia), el *test de velocidad de la marcha* (demostrado factor predictivo del inicio de discapacidad) (68) y el denominado "*timed get up and go test*".

De todos, los más utilizados son el test de la marcha (*funcionalidad*) y el de la fuerza de agarre de la mano (*fuerza*), por su facilidad, rapidez y su conocida asociación con cambios en la masa muscular medidos por BIA. (69).

Está descrita una asociación entre *disfuncionalidad muscular* e invalidez. Así, en el estudio INCHIATI en pacientes mayores de 65 años, en los cuales se les realizó un TC para evaluar masa muscular, área muscular y grasa del gemelo, y se

les sometió a un test de la marcha, la mortalidad no se asoció a la masa muscular o a la grasa y sí a la velocidad de la marcha (70).

6.5. PREVALENCIA DE SARCOPENIA.

La masa muscular desciende a partir de los 45 años en el orden del 1-2% anual al principio, (23). Ese ritmo aumenta hasta un 1,5% por año entre los 50-60, y un 3% anual a partir de los 60 años. Es mayor en las extremidades inferiores que en las superiores (71). Este patrón pudiera explicarse por una menor actividad física en edades avanzadas, sobre todo de ejercicios que utilizan las piernas, como el andar o subir escaleras (72).

Si nos atenemos a la definición inicial de sarcopenia, es decir, la pérdida de masa por la edad, la prevalencia en ancianos debería rozar el 100%. Pero no es así, hay personas mayores con misma masa muscular que jóvenes sanos y viceversa.

Utilizando el índice de Baumgartner (músculo apendicular/altura² por debajo de dos desviaciones estándar para la población de referencia adulta), encontramos una prevalencia del 14% en varones mayores de 65 años, y del 50% en mayores de 80 años (37). La frecuencia de sarcopenia, según el punto de corte de Janssen (49), referenciada a la población americana del NHANES III, en la clase I es del 59% (mujeres) y 45% (varones); y en la clase II del 10% (mujeres) y 7% (varones). Sin embargo, si nos referimos a la sarcopenia por residuos, ajustada por grasa, las cifras varían según el IMC que consideremos.

Existen pocos datos en la literatura en población más joven. En una cohorte coreana con una media de 52 años de edad, se encontró un porcentaje del 2,8 % de sujetos sarcopénicos menores de 60 años frente al 6,3% en varones mayores de 60 años (73). También estudiaron obesidad sarcopénica, con unos porcentajes de 2,8% (<60 años) y 1,3% (varones mayores de >60 años). En las mujeres la prevalencia de sarcopenia y obesidad sarcopénica era algo inferior.

6.6. TRATAMIENTO DE LA SARCOPENIA.

La importancia conocida de la sarcopenia como predictor de invalidez ha llevado a multitud de aproximaciones terapéuticas, las más importantes basadas en asegurar una correcta nutrición, favorecer el ejercicio físico y suplementar con vitaminas o preparados hormonales. La Sociedad para el estudio de la Sarcopenia, Caquexia y Síndrome Consuntivo establece una serie de recomendaciones para su tratamiento en base a la evidencia científica (74)

Se considera que el músculo, como fuente principal de aminoácidos, requiere de un *aporte proteico* suficiente procedente de la dieta. Así, se recomienda una ingesta mínima de 1-1,5 g/kg/día de proteínas (74). Además, no todos los aminoácidos aportados contabilizan por igual, los esenciales parecen ser el factor primario para la síntesis proteica (75)(76) actuando de forma sinérgica con el ejercicio. Hay estudios que confirman esta hipótesis administrando suplementos proteicos enriquecidos en aminoácidos esenciales, principalmente leucina (76)(77).

Los suplementos con *creatina* son ampliamente utilizados en el mundo del deporte por su beneficio sobre el rendimiento muscular (78). Retrasan la pérdida de masa y fuerza en el brazo en jóvenes tras su inmovilización. Hay estudios que muestran cierta mejoría de la masa y fuerza muscular con el uso de creatina asociada a ejercicio y/o suplementos proteicos, en la enfermedad de Parkinson (79), e ICC pero no así en la infección por VIH (80) o en el EPOC (81). En sarcopenia en ancianos hay alguna publicación reciente (82) que apunta un cierto beneficio, aunque no se conoce bien la dosis ni la duración del efecto a medio-largo plazo.(83)

El *aporte calórico* extra de 360 Kcal diarias junto con ejercicio ha mostrado un aumento de la fuerza en miembros inferiores en ancianos institucionalizados (77).

Los niveles de *vitamina D* decaen con la edad (84). Se ha descrito la asociación entre niveles bajos de vitamina D y menor fuerza muscular (85), así

como mayor incidencia de miopatía por estatinas en pacientes con deficiencia de vitamina D (86) (87). Los estudios de suplementación con vitamina D y los resultados sobre frecuencia de caídas y mortalidad son contradictorios, con una tendencia positiva (88). Se recomienda medir niveles de vitamina D en todos los pacientes con sarcopenia y tratar aquellos con niveles menores de 40 ng/mL. Se puede administrar tanto vitamina D2 como D3 pues ambas son efectivas (89, 90).

El encamamiento conlleva una pérdida de masa muscular acelerada (83) (91). Se ha objetivado que el ejercicio de *resistencia* mejora en ancianos la fuerza (92)(93). A nivel celular produce un aumento del tamaño de las fibras tipo II (94). El ejercicio *aeróbico* también remodela las fibras y mejora la fuerza (95), y ello se traduce en mejoría de la velocidad de la marcha y de la calidad de vida (96) (97). En general, se recomienda un mínimo de 20-30 minutos de resistencia y de ejercicio aeróbico tres días a la semana para prevenir la sarcopenia.

Con respecto a la *terapia hormonal*, la administración de testosterona (98), estrógenos, hormona de crecimiento, DHEA-S (57) ha obtenido resultados poco satisfactorios y no concluyentes para recomendarlos de forma habitual.

Está descrito que los individuos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como antihipertensivo tienen una mayor masa magra en extremidades inferiores (99) y que incluso muestran mejores resultados en el test de deambulación (88) (100).

7. EL COMPARTIMENTO MUSCULAR EN LA INFECCION POR VIH.

Los estudios de composición corporal en el paciente con infección por VIH comenzaron con la descripción de SIDA y de la caquexia y síndrome de consunción asociado a ésta (1). Los efectos secundarios de los antirretrovirales sobre el músculo están menos descritos que la toxicidad sobre el hueso o la grasa. Las primeras datan de finales de los años 80, con la aparición de la miopatía por zidovudina (AZT), (101).

Las técnicas utilizadas para el estudio del compartimento muscular en población VIH son las mismas que en población general. Las más validadas son la BIA (29) y el DXA (102). Los cortes de TC o RM se utilizan para definir y cuantificar la cantidad de grasa subcutánea, visceral, perivisceral y ectópica (incluyendo la intramuscular) así como la masa muscular esquelética. Por ejemplo, la cohorte FRAM (103) utiliza RM para cuantificar tejido adiposo y muscular. Un estudio reciente publicado por este grupo, encuentra un aumento de la mortalidad a 5 años asociada a un descenso de la masa muscular en las extremidades y a un aumento de la adiposidad central (104).

Aunque el impacto de la terapia antirretroviral (TAR) sobre el compartimento muscular no se ha establecido bien con estudios epidemiológicos, el número de biopsias musculares en pacientes VIH ha aumentado de forma significativa.

El daño al músculo puede ocurrir en todos los estadios de la infección por VIH, y se clasifica en cuatro grandes grupos (105):

- *miopatías asociadas al VIH*: el wasting syndrome, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión, la miopatía nemalina y el síndrome de infiltración difusa linfocitaria.

- *complicaciones musculares del TAR*: miopatía asociada a AZT y otros ITIAN (miopatía mitocondrial), el síndrome de acidosis láctica-esteatosis hepática-miopatía (d4T asociado a otros ITIAN e IP), el síndrome de lipodistrofia y el síndrome de reconstitución inmune.
- *miopatía secundaria a infecciones oportunistas o infiltración tumoral*: piomiositis por *Staphylococcus aureus*, CMV, MAI; toxoplasmosis muscular. La afectación muscular por el linfoma no Hodgkin o por síndrome de Kaposi es rara pero está descrita.
- *rabdomiolisis*: por el propio VIH, por el TAR (ritonavir, indinavir, didanosina, lamivudina, trimetoprim-sulfametoxazol), por estatinas (por inducción enzimática secundaria a los IP).

La sarcopenia en el paciente con VIH se cree que es de origen multifactorial: desnutrición, inflamación, disfunción neuromuscular y mitocondrial, cambios hormonales (102) (106). La importancia de su diagnóstico radica en su influencia sobre la disminución de la calidad de vida, el aumento de discapacidad, morbilidad y mortalidad. Se ha descrito que los individuos con VIH presentan más complicaciones asociadas a la edad (y no al SIDA) que sujetos controles. Scherzer y colaboradores (104) encontraron un aumento de la mortalidad en pacientes VIH con menor masa muscular y aumento de la adiposidad central.

Sin embargo, la mayoría de estos estudios no utilizan DXA para medir masa muscular. Una publicación reciente (102) encuentra una prevalencia de sarcopenia en población VIH de un 18,8 a 21,9% según el punto de corte utilizado, y además, describe una asociación inversa con la presencia de lipodistrofia.

Hay pocos estudios longitudinales que evalúen variaciones en la masa muscular en población VIH. En la cohorte FRAM, inicialmente diseñada para el estudio de los cambios en la distribución del tejido adiposo en población VIH de EEUU (103), se ha podido cuantificar también los cambios en la masa muscular, medida por RM, a lo largo de los 5 años de seguimiento del estudio. En ella, no se han encontrado diferencias en la pérdida anual de músculo entre controles no VIH y pacientes VIH. No obstante, al estratificar por sexo, los varones presentaban menor masa muscular al inicio y ésta permanecía por debajo a los 5 años comparado con los controles varones. Las mujeres VIH tenían más músculo que las controles, hipotetizándose un posible papel protector del tejido adiposo en la pérdida de músculo, ya descrito por autores previos (107).

8. ADIPOQUINAS Y MÚSCULO.

El compartimento muscular y la grasa tienen un papel fundamental en el metabolismo hidrocarbonado, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular.

Las funciones mecánicas del músculo esqueléticos son bien conocidas, pero en los últimos 10-15 años hay una creciente evidencia de que además es un órgano secretor muy activo. Se sabe que en anaerobiosis se produce lactato, y en ayuno acetoacetato, alanina y glutamina con acción sistémica (108). Además sintetiza una serie de sustancias con acción paracrina y autocrina, comportándose de forma similar a las adipoquinas del tejido adiposo. A estas sustancias secretadas por el músculo se las denomina *mioquinas*. La mioquina primero descrita fue la *miostatina* (109), una proteína de la familia de la superfamilia de los factores de crecimiento TGF beta, con acción sobre el crecimiento muscular.

La *interleuquina 6 (IL-6)* es la más conocida. Producida también por los linfocitos y por el adipocito, tiene una acción lipolítica sobre el músculo esquelético, favorece la captación de glucosa y la externalización a la membrana del GLUT-4, además de efectos sistémicos antiinflamatorios (110). Otras mioquinas secretadas por el músculo son la interleuquina 7 (IL-7), la interleuquina 8 (IL-8) y la interleuquina 15 (IL-15).

Asimismo, las adipoquinas, sustancias producidas por el tejido adiposo primariamente, actúan sobre el músculo. Se relacionan con el mecanismo de sensibilización a la insulina, con la respuesta inflamatoria, con el control de la presión arterial, etc. A continuación se detallan las características principales de las adipoquinas en población general y en población VIH, y su relación con el compartimento muscular.

8.1 ADIPOQUINAS EN POBLACIÓN GENERAL.

Las sustancias producidas por el tejido adiposo blanco, las *adipoquinas*, son mejor conocidas. El adipocito ha pasado de ser una célula con función únicamente de reserva de grasa, a ser metabólicamente muy activa. La lista de estas adipoquinas se amplía cada día que pasa, siendo más de la centena las descritas. La mayoría se sintetizan en el tejido adiposo blanco pero hay descripciones que confirman producción de leptina, adiponectina e IL-6 por el adipocito marrón (111).

Sus funciones son muy variadas, actuando tanto de forma auto/paracrina como endocrina, sobre el sistema inmune (IL-6, TNF- β), la regulación del apetito y del metabolismo hidrocarbonado (leptina, adiponectina), la hemostasia vascular (PAI-1), el control de la presión arterial (angiotensina) y angiogénesis (VEGF), la inflamación, etc.

La *leptina* es una hormona producida en especial por el tejido adiposo, pero distribuida extensamente por todo el organismo. Su función principal es el control del metabolismo energético, a través de sus acciones sobre la conducta alimentaria y el gasto energético. Además de su acción central, la leptina ejerce multitud de acciones periféricas.

En el músculo esquelético y vísceras participa en la prevención del acúmulo ectópico de lípidos (lipotoxicidad) (112), como lo demuestra la disminución del depósito de triglicéridos que se produce al administrar leptina en páncreas, corazón e hígado (113) (114). Se relaciona de forma inversa con la acumulación de grasa intramiocelular favoreciendo la lipólisis y oxidación de ácidos grasos y disminuyendo su captación intracelular (114) (115). Además, la leptina mejora la captación de glucosa vía GLUT-4 y activa la cascada enzimática de señalización de la insulina, potenciando la sensibilidad a la insulina (54).

La leptina es un marcador de grasa corporal. Está disminuida en la anorexia y elevada en la obesidad, donde se ha demostrado una resistencia a la acción de ésta en tejidos periféricos y en SNC. De igual manera, en la obesidad sarcopénica se ha descrito un aumento de la leptina (54).

La *adiponectina* es una proteína secretada por el tejido adiposo exclusivamente. Se relaciona estructuralmente con la familia del complemento y comparte homología con el colágeno VIII y X (116). Circula en la sangre en forma de multímeros de diferentes tamaños (figura 10). Se cree que son activos los de mayor peso molecular (HMW-adiponectin) (117).

Actúa a través de dos isoformas de receptores: AdipoR1 (principalmente en músculo) y AdipoR2 (en hígado), modulados por hormonas, como la insulina, la cual reduce su número (118).

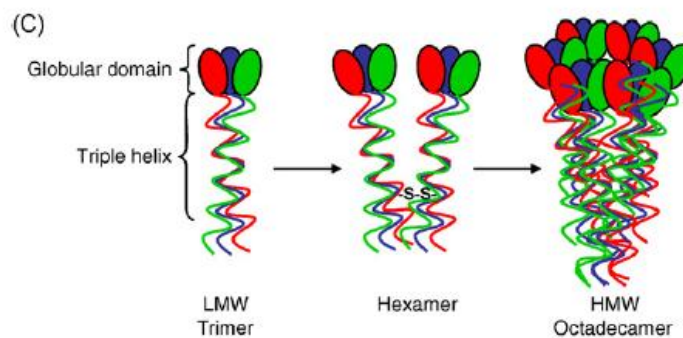


Figura 10. Multímeros de adiponectina.

La adiponectina es un marcador de grasa corporal, predominantemente subcutánea. Se relaciona de forma inversa con la grasa visceral. Está disminuida en obesidad y aumentada en el bajo peso, y se asocia con mejoría en la sensibilidad a la insulina (119). Inhibe la neoglucogénesis hepática vía AMPK(120). De hecho, el efecto sobre la sensibilidad a la insulina mediado por los ligandos de PPAR γ es dependiente de la adiponectina (121).

A nivel central se sabe que modula el gasto energético, pero este efecto no es mediado por la HMW-adiponectina (que no atraviesa la barrera hematoencefálica) sino posiblemente por trímeros o hexámeros de menor peso molecular (120).

En músculo esquelético tiene una acción similar a la de la leptina: promueve la oxidación de ácidos grasos libres, la lipólisis y reduce la captación

de grasa por el miocito. Ello disminuye los depósitos de grasa intramiocelulares, favoreciendo la sensibilidad a la insulina. En la obesidad parece producirse cierto grado de resistencia a leptina y adiponectina que invierte esta función, permitiendo el depósito ectópico de grasa en el músculo y alterando la acción de la insulina.

La *proteína unidora de retinol tipo 4 (RBP-4)* es un transportador del ácido retinoico (vitamina A) desde el hígado a los tejidos periféricos. Perteneciente a una superfamilia de transportadores de partículas hidrofóbicas cuyo gen se localiza en el cromosoma 10, cercano al gen relacionado con la diabetes tipo 2 en mexicanos-americanos (122). Se sintetiza en el adipocito y es dependiente de la acción del transportador de glucosa GLUT-4. En la sangre, se une a la transtirretina para formar una macromolécula y evitar ser filtrada por el riñón. Una vez en los tejidos se une tanto a receptores de membrana como nucleares (asociados al ácido retinoico). Los niveles de retinol se correlacionan positivamente con los niveles de RBP-4 por lo que es importante conocer el estatus de vitamina A y ajustar por él para una adecuada interpretación.

Se conoce la implicación de RBP-4 en la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Cuando falla el GLUT-4, el adipocito libera RBP-4 que impide la recaptación de glucosa por el músculo y favorece la neoglucogénesis hepática (123). Así, existe una correlación inversa de GLUT-4 con RBP-4 y positiva con IMC y HOMA-r (123). Se considera al RBP-4 un marcador robusto de acúmulo de grasa ectópica y de insulinoresistencia, junto con la leptina y la adiponectina, siendo incluso un marcador más sensible de grasa ectópica que estas últimas en sujetos delgados insulinoresistentes (124).

La *proteína unidora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP)* pertenece a una familia de proteínas transportadoras del citoplasma con gran afinidad por ligandos hidrofóbicos (ácidos grasos saturados e insaturados, eicosanoides). Está presente en muchas especies y participa en la solubilización y el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias, peroxisomas (para su oxidación), al núcleo y

demás componentes celulares para su depósito o utilización. Interviene en la transcripción de genes en el núcleo, participando con factores de transcripción relacionados con la familia de los PPAR γ . Esta proteína, aunque sintetizada en el adipocito se mide en plasma y hay cierta evidencia de que los niveles plasmáticos se correlacionan con la grasa visceral, subcutánea y en epidídimo (125) (126). Recientemente se ha descrito la presencia de A-FABP en el músculo esquelético (126), aunque en concentración menor que la H-FABP (*H: heart*, que es la dominante, en un ratio 10:1). Se ha visto que los niveles de A-FABP aumentan en el músculo de deportistas de ejercicio de resistencia, indicando una posible adaptación metabólica.

La relación entre A-FABP, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular es más conocida. Multitud de estudios transversales (127) y longitudinales han encontrado una asociación positiva e independiente de esta adipocinas con parámetros de adiposidad, resistencia a la insulina (medida por HOMA-r). Así, tanto en la población caucásica (128) como asiática, los niveles de A-FABP son mayores en obesos y diabéticos tipo 2 frente a delgados no diabéticos, con resultados discordantes en cuanto a la intolerancia hidrogenada y a la medición de la placa de ateroma en la carótida (129). En ratones, la inhibición de la A-FABP ha mostrado mejoría de la sensibilidad a la insulina, glucosa, triglicéridos y regresión de la placa de ateroma (130).

Se ha definido un valor predictivo para niveles elevados de A-FABP y el desarrollo de síndrome metabólico a lo largo de cinco años (131) y para la prevalencia de diabetes tipo 2 en 10 años, independientemente de la obesidad y de la resistencia a la insulina (125).

La visión actual de la composición corporal, en especial del músculo, la grasa y el hueso, es dinámica, los tejidos se interrelacionan. Así, hay adipocinas que actúan sobre el músculo, como la adiponectina y RBP-4, y mioquinas que actúan sobre la grasa, como es el caso de la IL-6, que es fundamental para el rendimiento durante la contracción del miocito, mientras que, en el adipocito, de forma crónica, parece inducir insulinoresistencia.

8.2. ADIPOQUINAS E INFECCION POR VIH.

La aparición de los antirretrovirales ha supuesto un cambio radical en la supervivencia de los pacientes VIH pero ha traído consigo efectos secundarios no deseables. Uno de los más conocido por su incidencia es el denominado *síndrome de lipodistrofia*.

Este término hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos del tejido adiposo que se caracteriza por una pérdida selectiva de tejido graso en diferentes zonas del cuerpo acompañado o no de acúmulo de grasa ectópica en otras. En pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral, esta pérdida de la grasa corporal es más evidente en la cara y las extremidades. Su etiopatogenia es compleja y no bien conocida. No parece estar relacionada con la infección por el VIH *per se* (132).

Numerosos estudios han demostrado que el uso de ITIAN es el mayor causante de lipoatrofia periférica (133)(134), particularmente d4T. Los ITIAN afectan a la polimerasa gamma y producen una depleción del ADN mitocondrial, este efecto se muestra en adipocitos de pacientes infectados por el VIH en tratamiento con d4T, en el que la depleción de ADN mitocondrial depende de la duración del tratamiento con dicho fármaco (134).

La prevalencia del síndrome de lipodistrofia es alrededor del 50% aunque varía de unas series a otras desde el 20 al 80% (135) (136).

El diagnóstico de lipodistrofia se basa principalmente en la exploración física: lipoatrofia de las extremidades y facial con/sin acúmulo abdominal y cervical ("giba dorsal"). Sin embargo, para objetivarla se han buscado fórmulas matemáticas. Las más aceptadas se basan en medidas de la grasa en región central y periférica, bien con corte transversal de TC en abdomen (grasa visceral) y muslo (subcutánea), o bien con DXA. Uno de los más utilizados es el cociente entre porcentaje de grasa troncular y porcentaje de grasa en miembros inferiores (*fat mass ratio* o índice de masa grasa, IMG), medido por DXA. Se han establecido valores de corte para hombres y para mujeres, si bien con distintos puntos de referencia según los autores (137) (138).

Existe una gran variabilidad entre poblaciones y de ahí la falta de concordancia en cuanto a prevalencia se refiere en las distintas publicaciones. En la actualidad hay un estudio español en marcha para obtener unos puntos de corte adecuados a nuestra población.

El síndrome de lipodistrofia, con su acúmulo de grasa, de predominio central, sobre todo la grasa visceral, se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH. Se sabe que el virus del VIH, con o sin coinfección por el virus de la hepatitis C, condiciona un estado proinflamatorio, mediado por citoquinas, tales como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, PAI-1, PCR, los cuales provocan un aumento en la lipólisis y una adipogénesis alterada.

El adipocito, a su vez, produce *adipoquinas*, las cuales, al igual que las citocinas están mediadas por los fármacos antirretrovirales utilizados.

En VIH, se ha descrito un descenso leve de la *leptina*, la cual se correlaciona de forma positiva con la masa grasa (135, 139) como ocurre en la población no VIH. Sirve como indicador de pérdida de tejido adiposo (140). La hipoleptinemia del síndrome de lipodistrofia se correlaciona también con la elevación de triglicéridos, los niveles de LDL colesterol y la resistencia a la insulina.

La *adiponectina* en el VIH insulinoresistente con TAR, está disminuida y se correlaciona de forma directa con la grasa en las extremidades (predominantemente subcutánea), los niveles plasmáticos de LDL colesterol y los triglicéridos, y de forma inversa con la grasa visceral, los niveles de HDL y la sensibilidad a la insulina (140) (141). En el estudio FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV-Infection study) (9) se confirmaron estos resultados (142).

Parece que esta deficiencia relativa de adiponectina y leptina pudiera contribuir a la insulinoresistencia y a otras alteraciones metabólicas.

A nivel genético, hay muchos estudios que indican una reducción en la expresión del gen de adiponectina y leptina en el tejido adiposo de pacientes VIH con lipodistrofia, en comparación con controles sanos (135,143)(144).

La regulación de la expresión de las adipoquinas es compleja pero parecen estar implicados varios mecanismos: citoquinas proinflamatorias, daño mitocondrial que aumente el estrés oxidativo (145) y daño directo sobre el adipocito de algunos fármacos. Así, algunos ITAN e IP reducen la producción de adiponectina y leptina y aumentan la de citoquinas proinflamatorias. Se ha descrito la acción dual de ritonavir sobre los cultivo de adipocitos de tejido subcutáneo (disminuyendo la secreción de adiponectina) sin modificarla en adipocitos viscerales, y el efecto contrario sobre la leptina en ambos tipos de adipocitos (146).

Aparte de la leptina y de la adiponectina, se han observado cambios en otras adipoquinas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado y la insulinoresistencia en pacientes VIH. Entre otras, la *proteína unidora de retinol tipo 4 (RBP-4)* y la *proteína unidora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP)*.

Aunque no son muy numerosos, los estudios en población VIH describen asociación positiva de RBP-4 con la cintura, el índice cintura/cadera, el nivel de triglicéridos, de colesterol total y el HOMA-r, y asociación negativa con el índice de sensibilidad a la insulina (Quicki) (147).

En mujeres se ha visto una correlación de RBP-4 y leptina con el aumento de la grasa intramiocelular del sóleo (148) y con la esteatosis hepática. Parece que la RBP-4 pudiera ser un buen marcador de aumento de la grasa ectópica muscular o hepática.

En otro estudio en población HIV, los pacientes con el cuartil más elevado de *proteína unidora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP)* tenían seis veces más riesgo de síndrome metabólico y tres veces más de lipodistrofia (149) .

9. VITAMINA D.

El estudio de la vitamina D ha cobrado mucha importancia en los últimos años al conocerse sus efectos pleiotrópicos. Se sabe que su deficiencia es un factor predictor de mortalidad por caídas, por cáncer y por enfermedad cardiovascular, y está implicado en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 (150).

El efecto sobre el hueso de la vitamina D es conocido desde la Edad Antigua. Los médicos *Soranus de Ephesus* y *Galen de Pergamum*, en la Roma del siglo II, describieron las deformidades óseas en los niños malnutridos, pero fueron los ingleses *Daniel Whistler* (en 1645) y *Francis Glisson* (en 1650) los que hablaron por primera vez del raquitismo como una enfermedad endémica en plena revolución industrial de Inglaterra: "*morbus anglicus*" o "*enfermedad de los ingleses*". Con la fortificación de la leche y el pan en EEUU, a partir de 1924, casi erradicó esta enfermedad.

Sin embargo, se estima que un billón de personas hoy día tiene déficit de vitamina D (151), siendo mayor su prevalencia en mayores de 65 años (aproximadamente un 50% con variaciones étnicas, demográficas y socioeconómicas (152)(153).

En la última década ha crecido el estudio de acciones extraóseas de la vitamina D que parecen explicarse tras haberse descubierto en múltiples tejidos la enzima 1-OH-asa y receptores para vitamina D (VDR).

Con respecto a la fisiología y metabolismo de la vitamina D (figura 11), es importante recordar que el 95% de la vitamina D procede de la radiación ultravioleta (UV) beta del Sol (longitud de onda entre 290-315 nm). Se estima que la exposición solar de los brazos y piernas durante 5-10 min al mediodía en los meses de verano aporta unas 3000 UI de vitamina D a un sujeto poco pigmentado (151). Las radiaciones UV penetran en la piel y convierten el 7-dehidro-colesterol en colecalciferol o vitamina D3. El ergocalciferol, o vitamina D2, proviene de los vegetales y suele ser aportado con la comida fortificada (lácteos), aunque de manera muy insuficiente (154). Sólo algunos tipos de

pescado proporcionan cantidades importantes de vitamina D2 (el aceite de bacalao, el salmón salvaje, la caballa, el atún y las sardinas). Ésta es una de las razones podría explicar por qué no se alcanzan los requerimientos diarios mínimos (unas 800 UI) de vitamina D (154).

A pesar de que la 1,25-(OH)₂-D o calcitriol es mucho más activa que la 25-OH-D o calcidiol (unas 500-1000 veces más), éste se utiliza en la práctica para medir el estatus de vitamina D por varias razones: las concentraciones de calcitriol en plasma son muy bajas, el calcidiol es más estable y además, tiene una mayor vida media (2-3 semanas) comparado con las 4-6 horas del calcitriol.

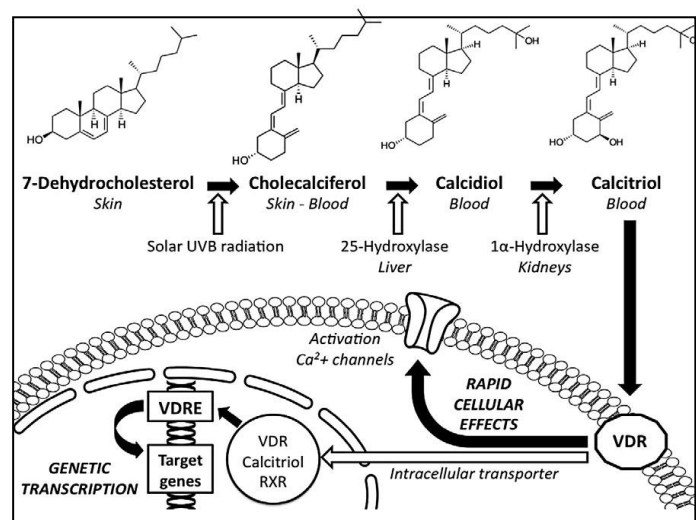


Figura 11. Síntesis de vitamina D y acciones centrales de la vitamina D (155).

RXR, retinoic receptor; UV: ultraviolet B; VDR:, vitamin D receptor; VDRE: vitamin D receptor elements

La toxicidad de la vitamina D es difícil que se produzca. Es más, el colecalfierol no se acumula en los tejidos hasta que su concentración supera los 20-50 ng/mL, por lo que es muy frecuente que la mayoría de los individuos (ancianos y obesos principalmente) funcionen en un estado de "reserva" (156).

Por todo ello, las dosis diarias recomendadas (RDA) de vitamina D han ido revisándose al alza en los últimos años, pasando de 500 UI/día a 1000 UI/día,

siendo aún mayores en adolescencia, lactancia, ancianos y patologías asociadas a malabsorción (157).

Se conocen múltiples factores de riesgo asociados a déficit de vitamina D, los más importantes: la pigmentación de la piel (a más oscura menor absorción), la exposición solar (según latitudes y estación del año), la dieta, la obesidad, la función renal alterada y enfermedades que cursen con malabsorción (por cirugía, celiaquía, enfermedad inflamatoria, etc.).

Se han establecido los puntos referencia para establecer el *estatus de vitamina D*, en base a su asociación inversa con los niveles plasmáticos de PTH (figura 12). El valor de 10 ng/mL es en el cual la PTH aumenta de forma significativa; y el de 30-40 ng/mL donde parece aplanarse. Los valores intermedios son menos claros. Valores por debajo de 10 ng/mL se consideran como *déficit severo* y se han asociado con incidencia de raquitismo y fracturas. Por encima de 30 se habla de *suficiencia de vitamina D* (158), tras estudiar una población del NHANES 2005 y 2006 y observar que la media de 25-OH-vitamina D era de 24 ng/mL. Además, se sabe que la absorción de calcio en el intestino es óptima cuando la vitamina D está en 30 o más (aunque con un rango que va entre 20 y 30).

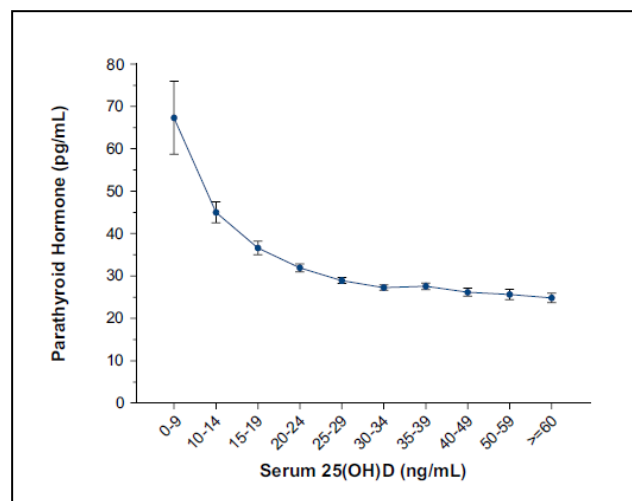


Figura 12. Asociación niveles 25-OH-D y niveles de PTH.

Entre 10 y 20 ng/mL se habla de *deficiencia* de vitamina D, y entre 20 y 30 ng/mL de *insuficiencia* de vitamina D.

Otras sociedades, como la Sociedad de Osteoporosis de Canadá o la Fundación Internacional para la Osteoporosis, denominan *insuficiencia* a valores entre 10 y 29 ng/mL sin distinguir valores intermedios.

La tabla siguiente está basada en los estudios de NHANES y es la que hoy se utiliza como referencia (86, 159)

Tabla 5. Estatus de vitamina D.

ESTATUS	ng/mL	nmol/L
Déficit severo	<10	<25
Deficiencia	10-20	25-50
Insuficiencia	21-29	51-74
Normalidad	30-150	75-375
Toxicidad	>150	>375

La función más conocida del calcitriol es sobre el hueso. Los estudios observacionales publicados sobre vitamina D y salud ósea han mostrado resultados contradictorios. Sin embargo, un informe más reciente de la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud (AHRQ) y del Centro Médico Tufts, volviendo a analizar esos mismos estudios parece encontrar una asociación positiva entre niveles bajos de vitamina D y aumento de las caídas en paciente institucionalizados (160).

Los ensayos clínicos de suplementación con vitamina D publicados también son contradictorios en cuanto a sus resultados, entre otras razones, por ser inseparable la acción del calcio y de la vitamina D administrada. Un metanálisis de 279 ensayos publicado en 2007 (88) sugiere un modesto incremento en la densidad mineral ósea pero sin encontrar significación en los

resultados sobre caídas o fracturas. Una revisión de la Cochrane del 2009 (161) en la que separa 10 ensayos clínicos con vitamina D sola y 8 con vitamina D y calcio, no encuentra relación entre la reducción del riesgo de fractura y la suplementación de vitamina D sin calcio. Sin embargo apoya la conclusión del metanálisis del 2007 de que el calcio junto a la vitamina D pudiera tener cierto papel protector en la reducción de fracturas en ancianos frente a la no suplementación (OR 0.89; intervalo confianza del 95%, 0.80-0.99). (figura 13).

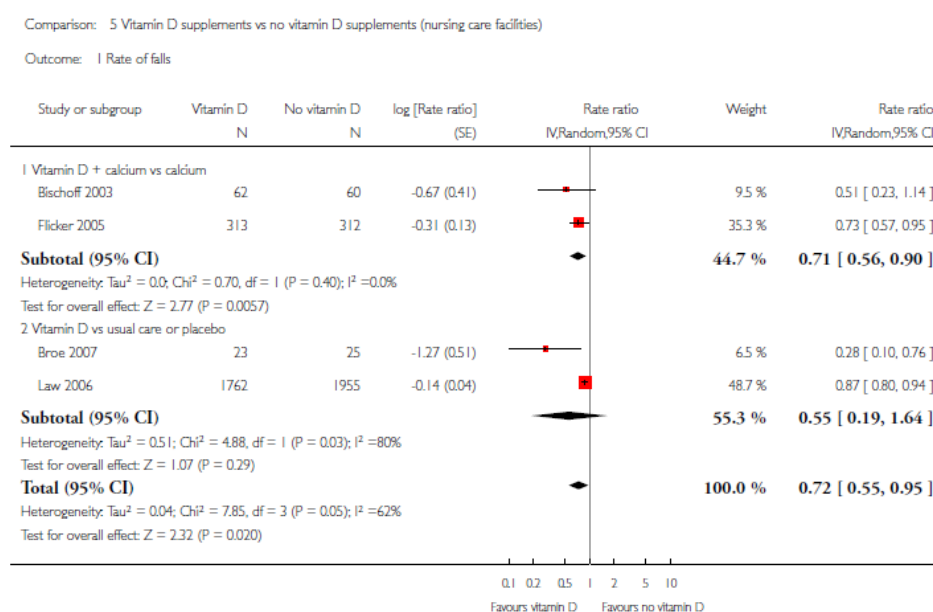


Figura 13. Metanálisis de reducción de fracturas y vitamina D con/sin calcio.

Un metanálisis publicado a finales de 2011 por Chung y colaboradores confirma lo descrito en la revisión de la Cochrane ya que encuentra beneficio en pacientes institucionalizados (no en la comunidad ni en mujeres postmenopáusicas) en cuanto a descenso del riesgo de fracturas (160) cuando la vitamina D (a dosis que varían entre 300-1100 U/día) es coadministrada con calcio (500-1200 mg/día), y no de forma aislada.

La disparidad en los resultados va acorde con la variabilidad de dosis administradas, puntos de corte utilizados, suplementación con calcio o no, adherencia al tratamiento, etc. Se hipotetiza que quizá sólo los pacientes con déficit severos se van a beneficiar de la suplementación; que la dosis utilizada es importante, y que el efecto de la vitamina D no sólo deba medirse en masa ósea, sino también en su efecto sobre la masa muscular esquelética.

En la última década ha cobrado relevancia las *acciones pleiotrópicas* de la vitamina D. Hace unos cincuenta años, Elkeles (162) formuló la "teoría de la movilización del calcio" según la cual el calcio saldría del hueso para depositarse en los tejidos blandos con el paso de los años. Sería la responsable de la osteoporosis, la aterosclerosis y la hipertensión.

Se han encontrado receptores para la vitamina D (VDR) y la enzima 1-hidroxilasa en numerosos tejidos y células (hueso, cerebro, próstata, intestino, sistema inmune, músculo, etc.)(159). Es más, se estima que la 1,25-(OH)₂-D es capaz de modular la expresión de más de 200 genes implicados en diferentes mecanismos que abarcan desde la proliferación tisular hasta la diferenciación, desde la apoptosis a la angiogénesis (151)(163).

Los efectos sistémicos más conocidos de la vitamina D se refieren a reducción de mortalidad (de un 7%, según dos metanálisis recientes que abarcan más de 22 estudios prospectivos)(88, 164).

También es determinante en la *salud cardiovascular* (un déficit de vitamina D se asocia con hipertensión, hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca (165)(166), mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (167).

Participa en el funcionamiento del *sistema nervioso central* (se ha reportado una menor expresión del VDR en el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (168) y mayor deterioro cognitivo en sujetos con hipovitaminosis D (169, 170)(171). Hay estudios que la relacionan con la patogenia de la esclerosis múltiple (172, 173).

Se ha descrito un aumento en el riesgo de *diabetes tipo 2* en pacientes con niveles de vitamina D menores de 30 ng/mL ajustado para peso y porcentaje de grasa (174)(158). También se la considera un factor etiopatogénico en el desarrollo de la *diabetes tipo 1* (175-177)(150).

La vitamina D estimula la secreción de catelicidina, con capacidad para destruir *agentes infecciosos*, como el *Mycobacterium tuberculosis*. Los linfocitos B y T expresan VDR.

La figura 14 muestra la mayor incidencia de gripe en invierno (cuando menor radiación UV hay) y cómo la suplementación con vitamina D disminuye esa incidencia.

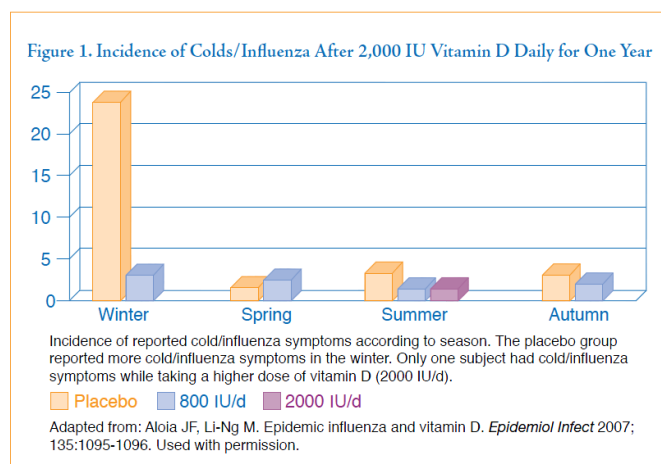


Figura 14. Incidencia de gripe pre/postsuplementación con vitamina D. (178).(179)

La relación entre la hipovitaminosis D y el *cáncer* es conocida, y si bien, los estudios parecen mostrar aparente causalidad (aunque con resultados contradictorios), la suplementación con vitamina D no parece disminuir la incidencia de aparición de dichos tumores, como se muestra en la figura 15 (180).

Vitamin D Supplementation and Total Cancer Incidence: Secondary Analyses from Randomized Clinical Trials.*			
Trial, Location	Population	Intervention Dose	Relative Risk (95% CI)†
Oxford, United Kingdom	2686 men and women, 65–85 yr of age	Vitamin D ₃ , 100,000 IU every 4 mo (about 833 IU per day) vs. placebo	1.09 (0.86–1.36)
Nebraska, United States	1179 postmenopausal women, mean age 67 yr	Vitamin D ₃ , 1100 IU per day + calcium vs. calcium alone	0.76 (0.38–1.55)
Women's Health Initiative, United States	36,282 postmenopausal women, 50–79 yr of age	Vitamin D ₃ , 400 IU per day + calcium vs. placebo	0.98 (0.91–1.05)

* Adapted from the Institute of Medicine¹ and Chung et al.² CI denotes confidence interval.

† The numbers of incident cases of cancer in the treatment and control groups varied dramatically across the three studies: 188 and 173, respectively, for the study in the United Kingdom; 13 and 17 for the Nebraska study; and 1634 and 1655 for the Women's Health Initiative.

Figura 15. Incidencia de cáncer y suplementación con vitamina D.

Desde los años 40, se han publicado numerosos trabajos que encuentran asociación entre deficiencia de vitamina D y cáncer (180), principalmente de colon y mama (181)(182)) y próstata (183).

Un estudio de Grant et al. concluyó que la falta de radiación UV en el norte de Europa, ajustado por la dieta, contribuía en un 25% a la mortalidad por cáncer de mama (184) y que tanto hombres como mujeres con mayor exposición solar tenían menor posibilidad de morir precozmente por cáncer (183)(185, 186).

Sin embargo, en el metanálisis de Chung publicado a finales del 2011, no se encuentra evidencia robusta suficiente para determinar la asociación entre altos o bajos niveles de vitamina D y prevención de cáncer o enfermedad cardiovascular (160), apoyando lo descrito en metanálisis anteriores.

9.1. VITAMINA D Y MÚSCULO.

Tradicionalmente se ha asociado el compartimento muscular con el óseo por su contribución a la mecánica del individuo. Sin embargo, en los últimos años ha cambiado el concepto del hueso y músculo como estáticos para reconocer que son tejidos metabólicamente muy activos e interconexionados con el tejido adiposo y entre sí. Por ejemplo, el inesperado aumento de casos de osteoporosis y osteopenia en astronautas que permanecían en ingravidez durante meses, y la atrofia muscular secundaria, pusieron de relieve la necesidad de una adecuada higiene muscular para la buena salud del hueso.

Muchas enfermedades óseas clásicas incluyen síntomas musculares. Así, la descripción del raquitismo por déficit de vitamina D incorpora debilidad y síntomas musculares (miopatía). El hiperparatiroidismo primario produce debilidad y fatigabilidad muscular.

Las primeras referencias sobre la influencia de la vitamina D sobre la fuerza y el rendimiento muscular tienen que ver con el ámbito del deporte y viajan en el tiempo hasta el período entre las dos Guerras Mundiales. En 1927, surgió una controversia en relación al dopaje de las nadadoras alemanas, a las cuales se las sometía a radiaciones ultravioletas para obtener mayor rendimiento físico (187).

Una de las mayores evidencias de la acción de la vitamina D sobre el músculo fue en el raquitismo, donde la miopatía que presentaban los pacientes mejoraba e incluso llegaba a desaparecer con la suplementación con vitamina D (188, 189).

La identificación del receptor de vitamina D (VDR) en tejido muscular en humanos ha dado el empuje definitivo a la interacción entre vitamina D y el músculo (190).

La acción de la vitamina D se ejerce a través de un receptor denominado VDR ("vitamin D receptor"), miembro de una superfamilia de receptores nucleares (figura 16).

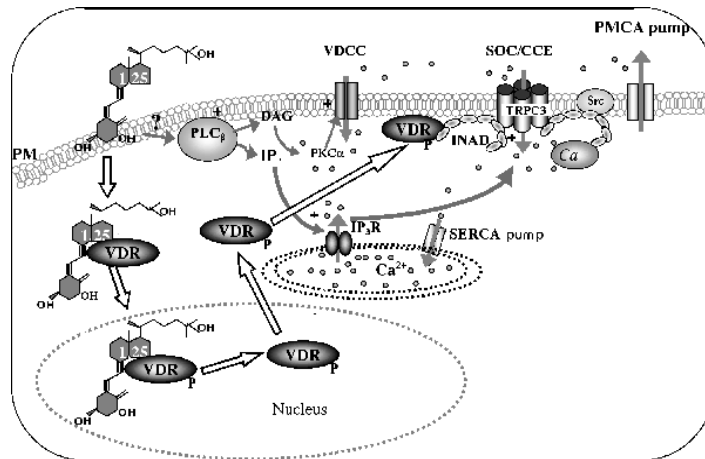


Figura 16. Receptor vitamina D (VDR).

La vitamina D pasa fácilmente la membrana y es transferida al núcleo por una proteína transportadora. Ya en el núcleo, la 1,25-(OH)₂-D se une a su receptor y al del ácido retinoico (RXR) formando un heterodímero capaz de unir los denominados "elementos mediadores de respuesta de la vitamina D" (VDRE) (191).

Recientemente se ha descrito un mecanismo de acción diferente, que explicaría los rápidos cambios celulares inducidos por la vitamina D (dado que la transcripción génica ocurre más lentamente). Parece que podría existir un receptor de membrana para la vitamina D que actuaría a través de segundos mensajeros (AMP cíclico, MPAK) abriendo los canales de calcio y determinando sus efectos celulares. Podría incluso tratarse del mismo VDR que migrase del núcleo a la membrana para unirse a la vitamina D (192),.

El gen del receptor VDR se localiza en el cromosoma 12 (12q13,11). Se conocen numerosos polimorfismos (los más importantes *fokI* y *BmsI*). La identificación de estos polimorfismos y el estudio de sus efectos ha jugado un papel muy importante en la hipótesis de que la vitamina D ejerce una acción directa sobre la masa muscular y la aparición de sarcopenia (193, 194).

La hipovitaminosis D produce debilidad y mialgias, de predominio proximal, marcha inestable, dificultad para subir escaleras o pasar de la

sedestación a la ortoposición. Además, cursa con pérdida de masa muscular generalizada sin alteraciones sensitivas u osteotendinosas.

Existe una amplia evidencia científica sobre la asociación causal entre vitamina D baja y caídas (195,196). De nuevo, los estudios con suplementación con vitamina D muestra resultados contradictorios. En 2009, un metanálisis parece hallar relación entre la dosis empleada de vitamina D y la reducción de caídas (197) evaluando rendimiento muscular (figura 17).

(190)

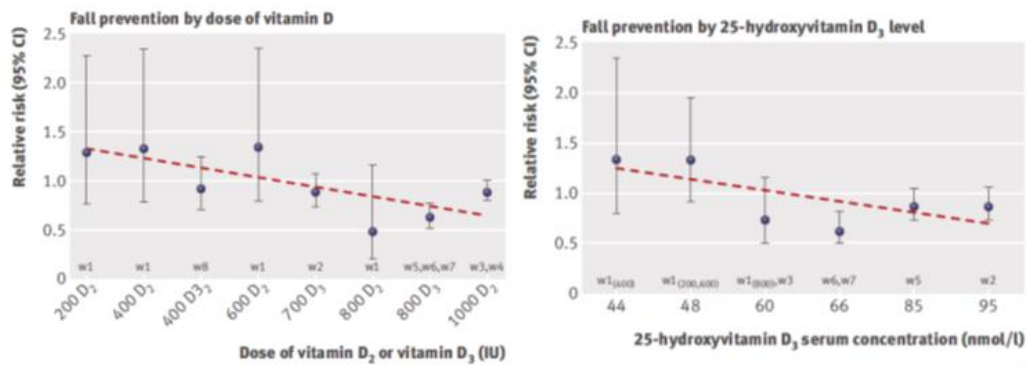


Figura 17. Relación entre dosis empleada de vitamina D o niveles de vitamina D y riesgo de caídas (197)

Por el contrario, en 2010, una revisión de la Cochrane, no encuentra clara eficacia en la reducción de caídas (161).

Evaluando músculo de forma más directa, un estudio publicado en 2011 por Ceglia y colaboradores (194) en más de 1200 varones de edades comprendidas entre 30 y 79 años, no encuentra asociación entre niveles de 25-OH-D, masa muscular medida por DXA, fuerza medida por agarre de la mano y forma física (test de la marcha y de levantarse de la silla y caminar).

En un metanálisis del 2011, (198) con más de 5000 pacientes, la suplementación con vitamina D no mejora la fuerza muscular (medida por agarre de la mano) ni la fuerza en región proximal de miembros inferiores en individuos

con niveles de 25-OH-D mayores de 10 ng/mL. Sin embargo encontró en dos estudios cierto beneficio en la musculatura de la cadera. Concluye que es posible que en sujetos con déficit severo de vitamina D la suplementación produzca un beneficio sobre la masa y funcionalidad muscular, pero no en adultos con hipovitaminosis menos severa (figuras 18 y 19).

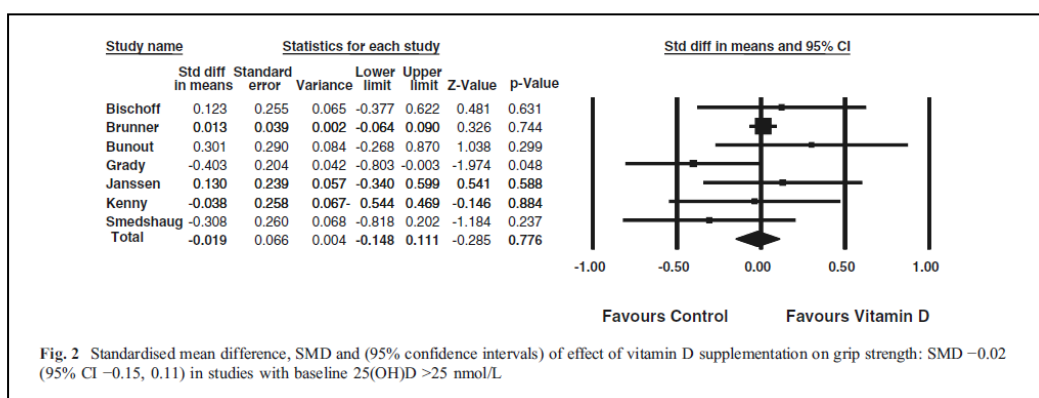


Figura 18. Estudios en sujetos con vitamina D >10 ng/mL midiendo fuerza mano.(198)

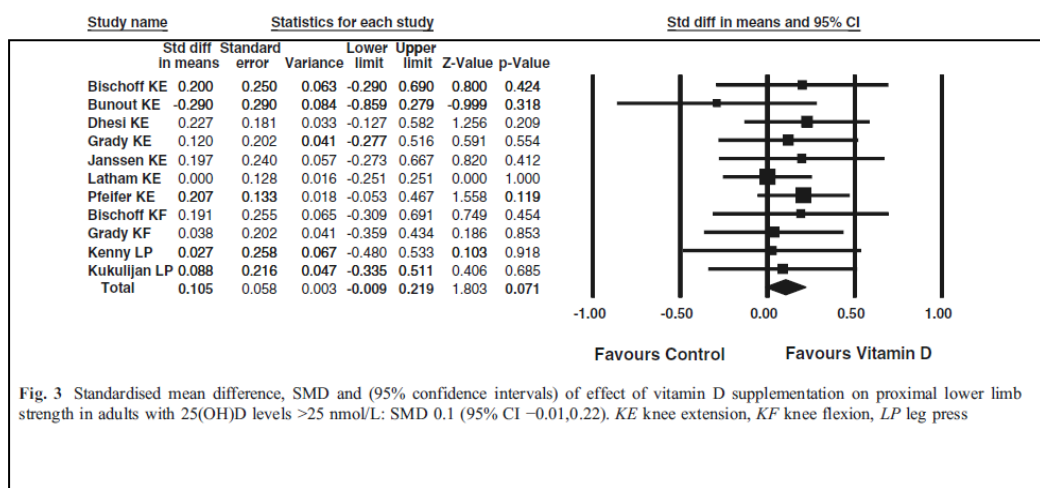


Figura 19. Estudios realizados en sujetos con niveles de vitamina D > 10 ng/mL midiendo fuerza en MMII.(198)

Una de las cuestiones por resolver es si realmente la 25-OH-D es un buen indicador de los niveles de vitamina 1,25-(OH)₂-D en condiciones habituales (excluyendo insuficiencia renal grave).

Un estudio publicado en 2011 mide ambas vitaminas D y PTH, realiza estudio por DXA de composición corporal, y evalúa fuerza muscular por las pruebas de agarre de la mano y extensión de la rodilla. No encuentra asociación entre los niveles de calcidiol o de PTH con los cambios en masa o fuerza muscular pero sí entre niveles bajos de calcitriol y descenso de la masa esquelética, tanto en hombres como mujeres, especialmente en jóvenes, así como menor fuerza en mujeres medida por la extensión de la rodilla (199). Esto podría sugerir que quizá los niveles de 1,25-(OH)₂-D podrían ser un mejor marcador del efecto de la vitamina D sobre el músculo.

9.2. VITAMINA D E INFECCION POR VIH.

En los últimos años el déficit de vitamina D ha ido adquiriendo más y más relevancia por su elevada prevalencia, y sus efectos deletéreos, no sólo sobre el hueso, sino sobre la enfermedad cardiovascular y la incidencia de cáncer. La población VIH no es una excepción.

Un 77% de la población general en el último estudio NHANES (2007) tiene niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/mL (200). En población VIH, la prevalencia varía entre el 45 y el 87% según las series publicadas en Europa (201) (202), EEUU (203) (204) y España (205).

Los factores relacionados con su deficiencia son los tradicionales: pigmentación de la piel (mayor en africanos o hispanos), obesidad, mayor edad, escasa ingesta. Pero también hay factores asociados con la infección por VIH y con el tratamiento: carga viral indetectable, fallo renal o hepático que impide la adecuada hidroxilación de la vitamina D (206). El uso de efavirenz, y en general todos los ITINAN se asocian a déficit de vitamina D; los resultados con IP son contradictorios. Algunos autores encuentran niveles aumentados de vitamina D (155), como se describe en el estudio EuroSIDA (201) o en el estudio Monet, de monoterapia con darunavir-ritonavir.

En mujeres VIH en Tanzania se ha encontrado una asociación de niveles de vitamina D menores de 32 ng/mL con un mayor número de complicaciones, síndrome consuntivo, transmisión materno-fetal, muerte materno-infantil y con progresión de la enfermedad (207).

En una cohorte europea los sujetos con el percentil más bajo de vitamina D (niveles <12 ng/mL) tenían mayor número de eventos por SIDA y mortalidad (201).

No se ha encontrado asociación de eventos no relacionados con SIDA y déficit de vitamina D, probablemente por falta de potencia estadística en los estudios publicados. Ross y colaboradores no hallaron asociación entre niveles de vitamina D y marcadores de inflamación (TNF- α , IL-6, PCR) pero sí entre

niveles bajos de dicha vitamina con mayor grosor de la íntima de la carótida interna (56).

9.3. VITAMINA D, MÚSCULO E INFECCIÓN POR VIH.

Existe información sobre vitamina D y el compartimento muscular en población general pero no hay datos publicados que estudien asociación de niveles de vitamina D con cambios cuantitativos en la masa muscular esquelética en población VIH.

Parece que existe relación entre la deficiencia de vitamina D y el aumento de morbilidad por síndrome consuntivo y enfermedades oportunistas en mujeres HIV en Tanzania (207) así como en población VIH europea (201), sin embargo se desconocen las consecuencias de la hipovitaminosis D sobre población VIH en TAR.

No queda claro el mecanismo por el cual los pacientes con infección por VIH tienen una mayor pérdida de masa muscular. Se desconoce si se trata de un efecto directo del virus o por el contrario, es secundario al tratamiento antirretroviral u otros factores concomitantes. La relevancia radica en que esta pérdida de masa magra parece que pudiera contribuir al aumento en la morbimortalidad actual en la población VIH en países desarrollados.

II. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana puede producir cambios en la composición corporal por el estado catabólico secundario a la inflamación y por el tratamiento antirretroviral utilizado. Las alteraciones en la cantidad y distribución del tejido adiposo han sido motivo de diversos estudios, así como los cambios que ocurren en la densidad mineral ósea. Sin embargo, existe poca información sobre los que acontece en el compartimento muscular esquelético y la relación de éste con la grasa o el hueso. La pérdida de masa muscular se ha asociado a incremento de la mortalidad en población general y en pacientes con VIH. El músculo interviene en la regulación del metabolismo hidrocarbonado y las alteraciones cualitativas de la masa magra favorecen un estado de insulinoresistencia, mediado por adipoquinas, el cual es factor conocido de enfermedad cardiometabólica y mortalidad.

Por otro lado, el déficit de vitamina D se relaciona con morbilidad, con debilidad muscular y es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes, insulinoresistencia, enfermedad cardiovascular, además de enfermedad metabólica ósea.

Nuestra hipótesis de trabajo es que podría existir una relación entre los niveles plasmáticos de adipoquinas y de vitamina D y la masa muscular de los pacientes con infección por VIH.

Basados en esta hipótesis, nuestras preguntas de investigación son:

- ¿Cuál es la prevalencia de sarcopenia?
- ¿Hay asociación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la masa muscular esquelética?
- ¿Existe relación entre adipoquinas y músculo en el VIH?

III. OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Estudiar la prevalencia de sarcopenia en nuestra cohorte.
- Analizar los factores asociados a sarcopenia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer las características del compartimento muscular esquelético de los pacientes infectados con VIH en nuestra población.
- Analizar el estatus de vitamina D y describir el compartimento óseo medido por DXA de nuestra población.
- Describir el patrón de adipoquinas y su relación con los cambios en el compartimento muscular
-

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio transversal descriptivo de una serie de casos de pacientes con infección por VIH.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

La muestra se compone de 321 pacientes con infección por VIH que proceden de las consultas de Enfermedades Infecciosas de dos centros de la Comunidad de Madrid: Hospital Clínico San Carlos y Fundación Jiménez Díaz.

Se establecieron varios ***criterios de inclusión***:

- pacientes nunca tratados.
- pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) de duración indeterminada.
- pacientes que aceptasen firmar un consentimiento informado.

Se ***excluyeron*** aquellos pacientes que:

- tuviesen algún criterio de SIDA actual en el momento de la entrada en el estudio,
- tuviesen alguna enfermedad consuntiva: cáncer, síndrome malabsortivo, infecciones oportunistas activas o con menos de un mes de tratamiento específico.
- estuviesen en tratamiento con testosterona en los 6 meses antes de la entrada en el estudio.

3. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Los sujetos se obtuvieron de una cohorte clínica de pacientes que acudían a las consultas de Enfermedades Infecciosas de la Fundación Jiménez Díaz y del Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico San Carlos, pertenecientes a las áreas de Salud 6, 7 y 11 de la Comunidad de Madrid.

4. PERÍODO DEL ESTUDIO.

Los datos se recogieron entre febrero de 2008 y diciembre de 2010

5. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Los pacientes incluidos fueron invitados a participar, de manera voluntaria, siempre que cumplieran los criterios de inclusión, y de manera consecutiva, coincidiendo con la revisión clínica rutinaria.

6. VARIABLES DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN.

6.1. VARIABLE DEPENDIENTE. ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL.

El estudio del compartimento muscular esquelético se realizó mediante medición de composición corporal por Densitometría (DXA) de cuerpo completo en un densitómetro de la marca Hologic, modelo Explorer 3400 (Hologic Iberica SL, Madrid). Esta prueba se llevó a cabo coincidiendo con la exploración física y la extracción de sangre, o a lo sumo, separada por un período no superior a un mes.

El DXA permite llevar a cabo un análisis de la composición corporal para cuantificar la cantidad de masa magra, grasa y densidad mineral ósea, tanto global como de regiones individuales.

Los territorios corporales explorados fueron: las extremidades inferiores, las extremidades superiores y el tronco. La separación entre estos territorios fue llevada a cabo de manera manual por la técnico del DXA, en función de unos patrones preparados por Hologic.

Para el análisis, los pacientes fueron despojados de todo tipo de objetos removibles como pendientes, reloj, piercings, etc. Los pacientes se hicieron la prueba en posición de decúbito supino con los brazos pegados al cuerpo y con las rodillas en flexión de unos 90º con la ayuda de un almohadón bajo la articulación de la rodilla corva.

La cuantificación de la **masa muscular** en el DXA de cuerpo completo es equiparable en nuestro estudio a la masa magra, conociendo las limitaciones que dicha técnica tiene en cuanto a no diferenciación del resto de tejidos no musculares (ligamentos, tendones, articulaciones, piel y vísceras).

Se analizó la masa muscular en las extremidades (*masa muscular apendicular*), en el tronco (*masa muscular troncular*), así como la masa muscular total. Esta variable se expresa en gramos.

Se ajustó la masa muscular a la altura del paciente. Para ello se creó una variable llamada **índice de masa muscular (IMM)**, que se obtuvo dividiendo la masa muscular en las extremidades por la talla del individuo al cuadrado. Se mide en kilogramos/m² (71).

Para la descripción de sarcopenia se utilizaron dos definiciones:

- **sarcopenia ajustada a talla o sarcopenia cruda**: se consideró que el paciente presentaba *sarcopenia* si presentaba un IMM dos desviaciones estándar por debajo del valor de masa esquelética máxima (considerada en adultos de 35 años) y para el mismo sexo. Se establecieron los puntos de corte para hombres en 7.26 kg/m² y para mujeres de 5,5 kg/m² (37).

- **sarcopenia ajustada a grasa o sarcopenia por residuos**: se definió el concepto de *sarcopenia* de acuerdo con el tertil inferior para cada sexo de un modelo de

regresión lineal que predice la variable masa muscular esquelética de la altura (en cm) y de la grasa corporal total (en kg) (variables independientes). Un valor positivo se considera salud muscular buena, mientras que un valor por debajo del percentil 20 indica sarcopenia ((208))(37).

6.2. VARIABLES INDEPENDIENTES.

6.2.1. Características generales y relacionadas con la infección por VIH.

En la consulta médica se recogieron los siguientes datos de la historia: edad, sexo, historia de tabaquismo, existencia previa de SIDA (según criterios de CDC 1983) o coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Se consideró que el paciente era fumador si fumaba más de un cigarrillo al día o había dejado de fumar hacía menos de 3 meses.

Se recogió la historia del **tratamiento antirretroviral (TAR)** y se calcularon los meses acumulados de los fármacos. Se analizó el tiempo acumulado con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIAN), considerando dentro de este grupo a la zidovudina, estavudina, didanosina, abacavir, lamivudina, emtricitabina y tenofovir. También se analizó el tiempo acumulado en fármacos timidínicos (TIM), considerando aquí el tiempo acumulado por el paciente en estavudina y/o zidovudina. Se analizó el tiempo acumulado en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINAN), incluyendo aquí el tiempo en nevirapina, efavirenz o etravirina. El tiempo acumulado en inhibidores de la proteasa (IP) incluyó saquinavir, nelfinavir, indinavir, lopinavir, atazanavir, darunavir o tipranavir. No se consideró el uso de ritonavir como potenciador farmacocinético (100 mg 1 o 2 veces al día) salvo que se hubiera utilizado a dosis plenas (600 mg/12 h). Se recogió también el tiempo en inhibidores de la fusión (enfuvirtide) y de inhibidores de la integrasa (raltegravir), pero fue numéricamente tan escaso que no se consideró posteriormente en el análisis estadístico.

6.2.2 Datos antropométricos y de la exploración física.

El día de la visita los pacientes fueron sometidos a una exploración clínica que incluyó la determinación del peso (en kg), la talla (en cm), perímetro de la cintura (en cm). Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula de peso (kg) dividido por la talla (en m) al cuadrado. Para estratificar el IMC se siguió la clasificación de la OMS (1997, 2004). (Figura 20)

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Desnutrido	< 17
Bajo peso	17 - 18,49
Normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25 - 29,9
Obeso	≥ 30
Obeso tipo 1	30 - 34,9
Obeso tipo 2	35 - 39,9
Obeso tipo 3	≥ 40

Figura 20. Clasificación del IMC según la OMS.

La determinación del diámetro de la cintura se hizo en un punto medio el espacio comprendido entre la cresta ilíaca anterosuperior y el ombligo, y se registró el máximo diámetro en espiración no forzada. (Figura 21)

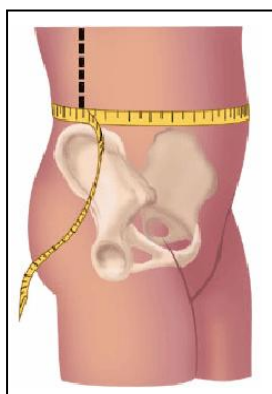


Figura 21. Medición del perímetro de la cintura.

Se obtuvieron dos determinaciones de presión arterial mientras el paciente se encontraba sentado y se obtuvo la media de ambas.

6.2.3. Parámetros de laboratorio.

Tras la firma del consentimiento informado, los pacientes fueron instruidos a venir a la siguiente visita programada para la determinación de análisis en ayunas de al menos 8 horas.

Se obtuvieron aproximadamente 25 mL de sangre de una vena antecubital. Esta sangre fue centrifugada inmediatamente para separar el plasma, siendo las muestras enviadas al laboratorio para su análisis en un plazo medio de 15 minutos. Las muestras que no se procesaron en ese momento fueron congeladas a -80°C hasta su posterior análisis.

a) Metabolismo hidrocarbonado y perfil lipídico.

Se recogió muestra para glucosa e insulinemia basal, colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos.

La glucosa basal plasmática se determinó por un método glucosa-hexoquinasa, mediante un autoanalizador (Olympus Diagnostics AU2700®).

Para la determinación de la insulinemia basal se empleó una técnica de radioinmunoensayo (RIA) (Human Insulin Specific RIA kit, Linco Research Inc., St Louis MO) con límite inferior de detección de $2\mu\text{U/mL}$; los coeficientes intra- e inter-ensayo fueron $< 1\%$ y $< 7,43\%$, respectivamente. La reacción cruzada con proinsulina fue menor del 2%.

El índice de insulinoresistencia HOMA-r (*Homeostasis Model Assessment*) se calculó mediante la fórmula: $\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa } (\text{mmol/L}) / 22,5$.

El colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos fueron determinados por el método CHOD-PAP ((inmunoinhibición colorimétrica, Olympus System Reagent AU5400®). El colesterol LDL fue calculado por la fórmula de Friedewald, salvo en pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 400 mg/dL ($c\text{LDL} = \text{Colesterol total} - [\text{Triglicéridos}/5] + c\text{HDL}$).

El diagnóstico de diabetes se estableció con los criterios vigentes de la ADA 2010 (209)(210). La hemoglobina glicosilada se determinó mediante cromatografía de intercambio iónico (HPLC, sistema TOSOHG8®).

b) Determinaciones relacionadas con el VIH y el VHC.

La carga viral de VIH-1 se determinó mediante PCR cuantitativa (Roche Amplicor), con un límite de detección de 50 copias/mL.

Los linfocitos CD4 fueron analizados mediante citometría de flujo convencional y sus resultados fueron expresados en % de linfocitos totales y cifra absoluta.

El diagnóstico de hepatitis C se basó en la serología positiva para dicho virus por enzima-inmunoensayo.

c) Determinación de adipocinas.

- Retinol binding protein-4 (RBP-4). Se analizó mediante ELISA (Quantikine, R&D Systems Inc., Minneapolis, USA). El coeficiente de variación intraensayo del fue del 5,7% e interensayo del 5,8%. Los límites de detección del ensayo son de 0,224 ng/mL.
- Proteína unidora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP). Se analizó mediante ELISA (BioVendor). El límite de detección del ensayo es de 0.1 ng/mL. El rango de calibración es de 0,5 a 25 ng/mL. El coeficiente de variación intraensayo es de 5,3% e interensayo de 3,9%.
- Adiponectina. Se analizó mediante RIA (Human Adiponectin Specific RIA Kit, Linco Research, USA), con un coeficiente de variación intraensayo del 2% e interensayo del 2,6%. Los límites de detección del ensayo son de 1 ng/mL.
- Leptina. Se determinó por radioinmunoensayo (RIA) ultrasensible (Human Leptin RIA Kit, Linco Research Inc.) con un límite inferior de detección de 0,5

ng/mL. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo son de 2-6% y de 3-7% respectivamente.

d) Determinación de vitamina D.

El método utilizado para la cuantificación de 25-OH-Vitamina D total es un Inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia en un analizador Liason (Diasorin®, Saluggia, Italia) . El método posee una sensibilidad funcional menor a 4 ng/mL , un rango analítico hasta 150 ng/mL y una imprecisión interensayo de 10,7%; 9,7%; 9,9%, para niveles de 17, 43 y 112 ng/mL de 25 OH vitamina D respectivamente.

Para categorizar el **estatus de vitamina D** se consideraron los puntos de corte de 10 y 30 ng/mL (158). Así, se establece como:

- *déficit severo*: niveles por debajo de 10 ng/mL
- *insuficiencia*: niveles entre 10 y 30 ng/mL
- *suficiencia de vitamina D*: niveles por encima de 30 ng/mL).

6.2.4. Parámetros de composición corporal: compartimento óseo y graso.

Se basan en el estudio de composición corporal realizado por DXA de cuerpo completo (modelo Explorer 3400 (Hologic Iberica SL, Madrid), el cual se realizó el día de la visita médica o en el mes siguiente a la inclusión en el estudio.

En lo referido al **hueso**, se consideró el t-score como medida de la densidad mineral ósea (DMO). Este es un parámetro aceptado por la Organización Mundial de la Salud como criterio diagnóstico de osteopenia y de osteoporosis, y se refiere al número de desviaciones estándar que separa la DMO del paciente del pico de masa ósea que, por convención se establece a los 20 años. El t-score se obtuvo a través de la información de la DMO recogida en el DXA en las localizaciones lumbar (media de L2-L4) y de cuello femoral.

El diagnóstico de *osteoporosis* se estableció ante un t-score, en alguna localización, inferior o igual a -2,5 DE; se estableció el diagnóstico de *osteopenia* en presencia de un t-score entre -1 y -2,5 DE. Se analizó también una variable que denominamos *pérdida de masa ósea*, que engloba a aquellos pacientes que presentaban osteoporosis u osteopenia en cualquier localización.

Se creó una variable que nombramos como densidad mineral ósea (DMO) y que englobaba a las tres categorías: 1: normalidad; 2: osteopenia; 3: osteoporosis.

En cuanto a la **grasa corporal**, las regiones exploradas y analizadas en este estudio fueron la grasa total, la grasa en extremidades y la grasa en el tronco, siendo las cantidades medidas expresadas en gramos. También se analizó el porcentaje de grasa que representa el peso de una zona determinada. Este porcentaje de grasa se midió en el tronco y en las extremidades.

Se determinó el *índice de masa grasa (IMG)*, mediante el cociente entre porcentaje de grasa del tronco dividido por el porcentaje de grasa en las extremidades. Este cociente ha sido utilizado en otros estudios para el diagnóstico de lipodistrofia, donde presenta unas adecuadas sensibilidad y especificidad (10). Sin embargo, no existe un punto de corte de referencia universalmente aceptado para definir *lipodistrofia*. Se decidió utilizar los valores de $IMG \geq 1,5$ en el varón (138) y $\geq 1,2$ en la mujer, algo más conservadores, y más adaptados a población europea.

El diagnóstico de *lipodistrofia* usado en este estudio está basado en criterios densitométricos en función del valor del IMG. No se consideró el diagnóstico clínico de lipodistrofia ya que este criterio puede ser muy tardío y puede no detectarse en la exploración clínica hasta que no se ha perdido más del 40% de la grasa en las extremidades.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

7.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO. PERMISOS Y AUTORIZACIONES.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron invitados a participar coincidiendo con la revisión clínica rutinaria. En ella se explicaron los objetivos y procedimientos del estudio y se aseguró la confidencialidad de los datos.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado (CI) (anexo 1) que había sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica. En caso de no firmarlo, los pacientes quedaban excluidos del estudio.

El estudio había sido previamente presentado y aprobado por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos.

7.2. PROTECCIÓN DE DATOS.

En las bases de datos no se incluyó información que pudieran identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, de acuerdo con las normas internacionales de protección de datos, así como con la legislación española vigente. Los investigadores del estudio se responsabilizaron de la seguridad de las bases de datos, que no podrán ser utilizadas para otro fin que el señalado en el apartado de objetivos específicos.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias.

Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (p25-p75).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA), previo estudio de la homogeneidad de varianzas. Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones. Se corrigió el nivel de significación a posteriori (en comparación de pares) con el test de Bonferroni. En caso de asimetría se evaluaron las diferencias con test no paramétricos, la U de Mann-Whitney o el test de la mediana cuando procedía.

Se definió el concepto de sarcopenia ajustada por la talla o *sarcopenia cruda*. Se definió una segunda medida de sarcopenia mediante un modelo de regresión lineal de masa muscular ajustada por talla y grasa total (38). Los residuos inferiores al percentil 20 de la distribución se utilizaron para identificar a aquellos individuos cuya masa muscular era mucho menor que la predicha, los individuos con sarcopenia. Se realizaron modelos separados para varones y mujeres, seleccionándose el modelo en varones para el análisis univariado y multivariado, al ser ésta la población mayoritaria. Se la denominó *sarcopenia por residuos o ajustada a grasa*.

Se evaluó la concordancia entre ambas definiciones de sarcopenia con el índice kappa.

Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar los factores asociados a la presencia de sarcopenia cruda y sarcopenia definida para hombres por residuos. Se estableció una estrategia de construcción del modelo a partir de las variables que en el análisis univariado presentaron $p < 0,05$ en los contrastes de hipótesis o por ser clínica o biológicamente relevantes. Se presentan las “odds ratios” (razón de ventajas) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Los parámetros del modelo logístico jerárquico ajustado se estimaron con el método de máxima verosimilitud.

Se ajustaron modelos de regresión lineal para evaluar las variables asociadas al IMM. Se presentan los parámetros estimados (beta) como cambios en la media de IMM y sus intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se evaluó la adecuación de los modelos mediante los residuos.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 19.0

V. RESULTADOS

1. ANALISIS DESCRIPTIVO.

1.1. Características generales y antropométricas de la cohorte.

La población de nuestro estudio está compuesta por 321 individuos con infección por VIH, de los cuales 147 (45,8%) nunca habían recibido tratamiento y 174 (54,2%) estaban en tratamiento antirretroviral (TAR). En estos últimos, la mediana de tiempo en tratamiento fue de 25 meses.

Un 20,1% del total presentaban historia previa de SIDA y un 18,8% estaban coinfectados por el virus de la hepatitis C. El porcentaje de fumadores fue del 50,6% y de hipertensos un 18,1%. El diagnóstico de diabetes se realizó en 3 de los 321 pacientes, lo que supone un 1% del total (tabla 6).

Tabla 6. Características epidemiológicas de la cohorte.

Variables	n (%)	
n	321	
Sexo		
	varón	274/321 (85,4%)
	mujer	47/321 (14,6%)
Edad (años)	38 (32-45)	
Años con VIH	4,0 (1,6-10,0)	
Tratamiento		
	si	174/321 (54,2%)
	no	147/321 (45,8%)
Meses en TAR (tratados)	25 (12-60)	
Historia previa de SIDA		
	si	59/321 (20,1%)
	no	234/321 (72,9%)
Coinfección VHC		
	si	60/319 (18,8%)
	no	259/319 (81,2%)
Tabaquismo		
	si	160/316 (50,6%)
	no	156/316 (49,4%)
Diabetes		
	si	3/315 (1%)
	no	312/315 (99%)
Hipertensión		
	si	55/304 (18,1%)
	no	249/304 (81,9%)
Los datos se expresan en número absoluto (porcentaje). VHC: virus hepatitis C		

Según se muestra en las tablas 6 y 7, nuestro paciente tipo es un varón que tiene una mediana de 38 años y padece la infección por VIH desde hace una mediana de 4 años. Presenta normopeso (IMC 23,8 kg/m²), un perímetro de la cintura de 85 cm, y sus cifras de presión arterial sistólica y diastólica están en el rango de normalidad (125/80).

Tabla 7. Características antropométricas de la cohorte (321 pacientes).

Variables antropométricas	mediana (RIQ)
Peso (kg)	71 (63-78)
IMC (kg/m ²)	23,8 (22,13-26,0)
Cintura (cm)	85,0 (79,0-90,3)
PAS (mmHg)	125 (117-130)
PAD (mmHg)	80 (70-86)
<i>Los datos se expresan en mediana (RIQ).</i>	
<i>PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal.</i>	

Si estratificamos la población por tratamiento podemos observar algunas diferencias en cuanto a las características generales y antropométricas (tabla 8).

Tabla 8. Características generales y antropométricas por grupo de tratamiento.

	NAIVE (147)	TRATAMIENTO (174)	p
Sexo varón	124/147 (84,4%)	150/174 (86,2%)	0,378
Edad (años)	37 (31-43)	41,0 (34,0-47,0)	<0,001*
Años con VIH	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (3,0-11,0)	<0,001*
Historia previa de SIDA	15/132 (11,4%)	44/161 (27,3%)	<0,001*
Meses en TAR	NA	25 (12-60)	NA
Coinfección HCV	25/146 (17,1%)	35/173 (20,2%)	0,287
Tabaquismo	74/143 (51,7%)	86/173 (49,7%)	0,402
Diabetes	2/143 (1,4%)	1/172 (0,6%)	0,431
Hipertensión	22/110 (20%)	33/194 (17%)	0,308
Peso (kg)	72,0 (62,0-79,3)	70,0 (65,0-78,0)	0,632
IMC (kg/m ²)	23,5 (20,9-26,2)	24,0 (22,4-25,9)	0,814
Cintura (cm)	82,0 (78,0-90,0)	86,0 (80,0-91,0)	0,291
PAS (mmHg)	125,5 (118,0-131,0)	121,5 (115,0-130,0)	0,81
PAD (mmHg)	80,0 (70,0-88,3)	80,0 (70,0-85,3)	0,586
<i>Los datos se expresan en número absoluto (%) y mediana (RIQ).</i>			
<i>VHC: virus hepatitis C; TAR: tratamiento antirretroviral; IMC: Índice de Masa Corporal.</i>			
<i>PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.</i>			

Los pacientes que nunca habían sido tratados fueron más jóvenes, presentaban menor duración de la infección por VIH y menor historia previa de SIDA.

Con respecto a las variables antropométricas no hubo diferencias entre ambos grupos.

La mediana de duración de tratamiento en los pacientes en TAR fue de 25 meses, distribuida por grupos según se muestra en la tabla 9. Un 67,8% de los pacientes no estuvo nunca con timidínicos.

Tabla 9. Descriptivo del tiempo en TAR según grupos de antirretrovirales (meses).

Tiempo en TAR (meses)	mediana (RIQ)
tiempo total	25 (12-60)
tiempo TIM	0 (0-26)
tiempo ITIAN	50 (25-119)
tiempo ITINAN	12 (0-25)
tiempo IP	5 (0-25)
<i>Datos expresados en mediana (RIQ).</i>	

TIM: timidínicos,

IP: Inhibidores de la proteasa

ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

1.2. Descripción de los parámetros bioquímicos y relacionados con la infección por VIH.

El paciente tipo de nuestra cohorte tiene una mediana de glucemia basal de 92 mg/dl, una insulinemia basal de 7,4 µg/ml y un índice de insulinoresistencia (HOMA-r) de 1,6. Los niveles de colesterol total, así como los niveles de LDL-colesterol y HDL-colesterol estaban dentro de los rangos de normalidad, como se muestran en la tabla 10 .

Tabla 10. *Parámetros bioquímicos y relacionados con la infección por VIH en la cohorte de 321 pacientes.*

	Mediana	RIQ
glucosa (mg/dL)	92	85,0-99,0
insulina basal (μU/mL)	7,4	4,4-11,6
HOMA-r	1,6	0,9-2,7
colesterol total (mg/dL)	176,5	153,8-209,0
LDL-colesterol (mg/dL)	101,2	82,8-123,8
HDL-colesterol (mg/dL)	46	39,0-55,0
triglicéridos (mg/dL)	115,5	83,0-170,5
linfocitos CD4 (cél/μL)	454	307,0-615,0
CV de VIH-1 (copias/mL)	42	19,0-16000,0
log CV	1,6	1,3-4,2
CV indetectable	162/315	51,40%
CV: carga viral.		

En lo referente a parámetros relacionados con la infección por VIH, la mediana de CD4 fue de 454 células/μl. La carga viral oscilo entre 19 y 16000 copias/ml, con una mediana de 42 copias/ml. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en el global fue de 51,4%.

Al analizar por grupos, los individuos en tratamiento tenían mayor glucemia basal en ayunas media, mayor insulinemia media y mayor índice HOMA-R, si bien éste no se encuentra en el rango considerado como sugestivo de resistencia a la insulina. Los niveles de colesterol total fueron mayores en el grupo de tratamiento a expensas de un aumento del colesterol-HDL y colesterol-LDL.

La cifra de linfocitos CD4 fue más baja en el grupo de los pacientes sin TAR, sin diferencias estadísticamente significativas, mientras que la mediana de la carga viral de VIH-1 fue más alta (28000 copias/ml) en este grupo frente a 19 copias/ml del grupo en TAR ($p<0,001$). El porcentaje de pacientes con CV indetectable fue, obviamente significativamente mayor en el grupo de tratados (84,7% vs 11,9%).

La descripción de los parámetros analíticos por grupos de tratamiento se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Descriptivo de los parámetros analíticos por grupos de tratamiento.

	NAIVE (147)	TRATADOS (174)	p
glucosa (mg/dL)	89,0 (82,0-96,0)	94,0 (86,0-101,0)	0,012*
insulina (μU/mL)	6,5 (4,0-11,40)	8,4 (4,7-11,8)	0,032*
HOMA-R	1,3 (0,8-2,4)	1,8 (1,0-2,8)	0,175
colesterol total (mg/dL)	167,0 (142,0-197,5)	186,0 (160,8-221,3)	<0,001*
HDL-colesterol (mg/dL)	42,0 (35,8-52,3)	49,0 (41,0-57,5)	<0,001*
LDL colesterol (mg/dL)	100,0 (79,3-121,6)	102,0 (85,0-124,8)	0,01*
triglicéridos (mg/dL)	115,0 (79,5-151,0)	116,0 (86,0-179,0)	0,733
linfocitos CD4 (cél/μL)	410,0 (272,0-573,0)	480,0 (366,8-657,3)	0,056
CV de VIH1 (copias/mL)	280000 (1672-64000)	19 (19-39)	<0,001*
log CV	4,5 (3,2-4,8)	1,3 (1,2-1,6)	<0,001*
CV indetectable	17/143 (11,9%)	145/172 (84,3%)	<0,001*

Datos expresados en mediana (RIQ) o número absoluto (%). CV: carga viral

1.3. Descripción de las adipoquinas y del nivel de vitamina D.

Los niveles plasmáticos de la proteína unidora de retinol-4 (RBP-4), de la proteína fijadora de ácidos grasos del adipocito (A-FABP), de la leptina y de la adiponectina se exponen en la tabla 12.

Tabla 12. Niveles plasmáticos de adipoquinas y vitamina D en la cohorte. Estatus de vitamina D

	Mediana	RIQ
RBP-4 (μg/mL)	32,1	24,9-40,1
A-FABP (ng/mL)	13,2	8,5-19,7
leptina (ng/mL)	3,9	2,3-7,4
adiponectina (μg/mL)	10,7	7,4-15,1
vitamina D (ng/mL)	19,2	13,1-28,7
Estatus vitamina D	nº absoluto	%
déficit severo vitamina D	50/295	17,00%
insuficiencia vitamina D	178/295	60,30%
suficiencia vitamina D	67/295	22,70%

RBP-4: retinol binding protein-4; A-FABP: adypocite-fatty acid binding protein.

La mediana de vitamina D fue de 19,2 ng/mL en el global de nuestra población. Si estratificamos por categorías de vitamina D, se observa una porcentaje del 60,3% de pacientes con insuficiencia (niveles entre 10 y 30 ng/mL), un 17% de pacientes con déficit severo (niveles <10 ng/mL) y un 22,7% de individuos con suficiencia de vitamina D. Es decir, un 77,3% de los pacientes con VIH estudiados presentaban hipovitaminosis D (medida por 25-OH-D)

Los niveles de vitamina D de nuestros pacientes variaron según el trimestre del año en que se extrajo la sangre, siendo significativamente mayores en el verano frente al resto de los trimestres (figura 22). Se creó la variable "exposición al sol" agrupando los trimestres de menor exposición solar frente al trimestre de mayor sol (figura 23).

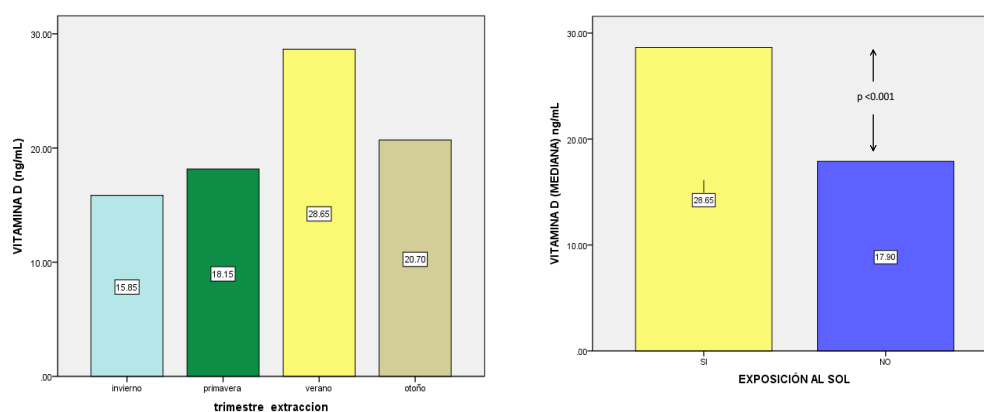


Figura 22 y Figura 23. Niveles de vitamina D por trimestres del año y por incidencia de mayor y menor exposición al Sol

Al comparar los dos grupos de tratamiento, se observan diferencias significativas en los niveles plasmáticos de algunas adipoquinas. Así, los niveles de RBP-4 y A-FABP fueron significativamente mayores en pacientes en TAR. En cambio, no se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de adiponectina, leptina ni vitamina D. La tabla 13 muestra estos resultados.

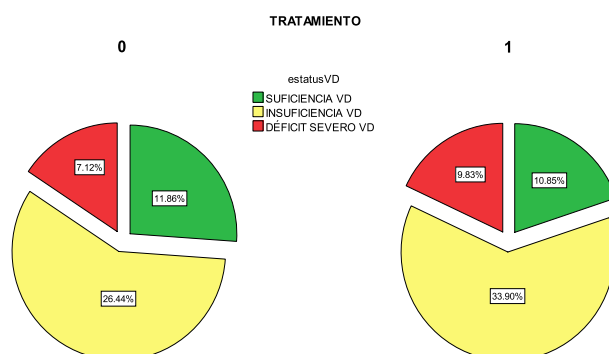
Tabla 13. Niveles de adipoquinas y estatus de vitamina D en ambos grupos.

	NAIVE (147)	TRATADOS (174)	p
RBP4 (µg/mL)	28,6 (22,6-36,8)	34,8 (26,6-43,8)	<0,001*
FABP (ng/mL)	11,0 (7,6-18,9)	14,2 (9,8-20,0)	0,012*
leptina (ng/mL)	3,3 (2,0-8,1)	4,4 (2,5-7,2)	0,071
adiponectina (µg/mL)	11,2 (7,8-16,2)	10,0 (7,2-14,5)	0,326
vitamina D (ng/mL)	20,9 (13,9-30,3)	18,5 (12,7-26,5)	0,243
RBP-4: retinol binding protein-4, A-FABP: adipocyte- fatty acid binding protein			

El estatus de vitamina D es similar en ambos grupos, según se representan en la figura 24 y en la tabla 14, observándose sólo un 20 y 26% de pacientes con niveles adecuados de vitamina D, respectivamente.

Tabla 14. Estatus de vitamina D en ambos grupos de tratamiento.

ESTATUS DE VITAMINA D	NAIVE	TRATADOS	p
déficit severo vitamina D	21/134 (15,7%)	29/161 (18%)	0,313
insuficiencia vitamina D	78/134 (58,2%)	100/161 (62,1%)	0,357
suficiencia vitamina D	35/134 (26,1%)	32/161 (19,9%)	0,122
Los datos se expresan en mediana (RIQ) y en números absolutos (%)			

**Figura 24.** Diagrama sectores de vitamina D por tratamiento.

1.4. Descripción de la composición corporal medida por DXA: compartimento graso y hueso.

El paciente tipo de nuestra población presentó normopeso (IMC 23,8 kg/m²).

Al analizar por DXA la composición corporal, las características del compartimento óseo y graso se describen en la tabla 15.

A grandes rasgos nuestra cohorte no presenta diferencias en cuanto a masa grasa total, troncular ni apendicular respecto a los datos referidos en la literatura de controles sanos (62), exceptuando la prevalencia del 2.3% de lipodistrofia en el grupo de tratamiento.

En el compartimento óseo, la mediana de t score lumbar y femoral están ambas en valores de normalidad (-1 y -1,3 respectivamente), sin embargo, al estratificar por osteoporosis y "pérdida ósea" (osteopenia y osteoporosis) encontramos una prevalencia del 17% para osteoporosis y un 66,4% para pérdida ósea.

Tabla 15. Descripción compartimento graso y óseo medido por DXA en la cohorte.

Composición corporal		mediana/n	RIQ/%
GRASA			
	grasa total (Kg)	13,20	10,18-17,60
	grasa troncular (Kg)	7,42	5,07-9,85
	grasa apendicular (Kg)	5,93	4,39-8,23
	Índice de grasa	0,49	0,41-0,60
	Lipodistrofia SI (Freitas)	3/171	1,80%
	Lipodistrofia SI (conservador)	4/171	2,30%
HUESO			
	t score lumbar	-1,3	(-2,10; -0,50)
	t score femoral	-1,0	(-1,58; -0,20)
	Pérdida ósea	164/247	66,40%
	Osteoporosis	42/247	17%
<i>Datos expresados en mediana (RIQ) o números absolutos(%)</i>			

Una vez que ajustamos estos datos de composición corporal por tratamiento (datos que se muestran en la tabla 16), los dos grupos no se distinguen en las características de compartimento óseo ni graso exceptuando que los individuos tratados presentan redistribución de la grasa a nivel central, definida por el índice de masa grasa. La prevalencia de lipodistrofia en el grupo de tratamiento es del 2,3%. No se halló ningún paciente sin TAR que tuviera lipodistrofia, medida por el índice de masa grasa.

Tabla 16. Descripción del compartimento graso y óseo en pacientes por tratamiento.

	NAIVE (147)	TRATADOS (174)	p
GRASA			
total (kg)	12,2 (9,3-18,0)	13,8 (10,9-17,6)	0,523
tronco (kg)	6,7 (4,5-9,2)	7,8 (5,6-10,5)	0,096
extremidades (kg)	5,8 (4,4-8,8)	6,0 (4,4-8,0)	0,530
Índice de masa grasa (kg/m ²)	0,4 (0,3-0,5)	0,5 (0,4-0,7)	<0,001*
Lipodistrofia	0/0 (0%)	4/192 (2.3%)	0,108
HUESO			
t score lumbar	-1,3 (-2,1;-0,6)	-1,2 (-2,3;-0,4)	0,386
t score femoral	-1,1 (-1,6;-0,2)	-0,9 (-1,5;-0,3)	0,291
perdida ósea	80/115 (69,6%)	84/132(63,6%)	0,198
osteoporosis	19/115 (16,0%)	23/132 (17,4%)	0,494
Datos expresados en mediana (RIQ) y números absolutos (%).			

En la figura 25, se reflejan los datos del compartimento óseo, con distribución casi idéntica en cuanto a pérdida de masa ósea (67 y 66% respectivamente).

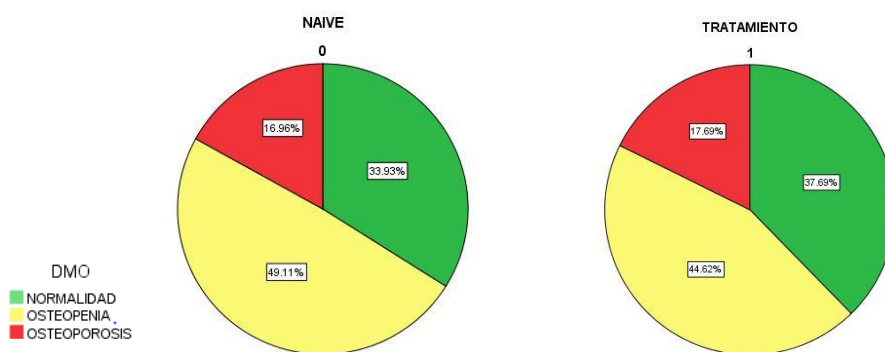


Figura 25 Categorías de densidad mineral ósea (DMO) en pacientes tratados y no tratados.

1.5. Descripción del compartimento muscular medido por DEXA.

En el compartimento muscular analizamos, en primer lugar, el cociente o *índice de masa muscular (IMM)*. La mediana de IMM en nuestra población es de 7,7 kg/m²

En segundo lugar, tal y como hemos definido la sarcopenia, la prevalencia en nuestra población VIH alcanza el 23,5% de los casos (tabla 17). Si ajustamos por masa grasa total, la prevalencia desciende ligeramente (20,1%).

Tabla 17. Descripción del compartimento muscular en la población VIH.

Composición corporal		mediana/n	RIQ/%
MÚSCULO			
	músculo total (Kg)	50,68	44,32-54,50
	músculo troncular (Kg)	27,35	24,34-29,73
	músculo apendicular (Kg)	22,87	19,79-24,94
	Índice de masa muscular (Kg/m ²)	7,7	6,9-8,3
	Sarcopenia ajustada por talla	69/293	23,50%
	Sarcopenia ajustada a grasa (varones)	51/254	20,10%
Datos expresados en mediana (RIQ) o números absolutos(%)			

Por tratamiento, no hay diferencias en cuanto a cantidad de masa muscular total, apendicular y troncular entre pacientes en tratamiento o nunca tratados, según se muestra en la tabla 18.

Tabla 18 . Descripción del compartimento muscular en ambos grupos.

		NAIVE (134)	TRATADOS (174)	p
MÚSCULO				
	total (kg)	50,7 (44,1-55,43)	50,7 (44,5-54,2)	0,597
	tronco (kg)	27,6 (24,2-30,4)	27,2 (24,4-29,4)	0,478
	extremidades (kg)	23,2 (19,8-24,8)	22,8 (19,8-25,2)	0,747
	Índice masa esquelética (kg/m ²)	7,7 (6,8-8,4)	7,7 (6,9-8,2)	0,884
	Sarcopenia ajustada por talla	33/124 (26,6%)	36/169 (21,3%)	0,179
Datos expresados en mediana (RIQ) y números absolutos (%).				

2. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA MASA MUSCULAR MEDIDA COMO ÍNDICE DE MASA MUSCULAR (IMM) EN LA POBLACIÓN GLOBAL Y POR TRATAMIENTO.

Se realizó, en primer lugar, una comparación del total de los individuos en función del índice de masa muscular esquelética (IMM) y posteriormente, se segmentó por grupo sin y con tratamiento antirretroviral. A continuación se exponen los resultados divididos por grupos de variables.

2.1 Variables generales y antropométricas.

En el conjunto de la muestra, la media del índice de masa muscular esquelética (IMM) no difería por ninguna variable demográfica excepto por el sexo, teniendo los varones 1,5 kg más de músculo en las piernas a igualdad de talla (tabla 19).

Tabla 19. Índice de masa muscular: Características generales de la cohorte.

		media (DE)	p
SEXO			
	varón	7,86 (0,99)	<0,001*
	mujer	6,30 (1,0)	
HISTORIA PREVIA SIDA			
	sí	7,45 (1,19)	0,247
	no	7,65 (1,13)	
CARGA VIRAL INDETECTABLE			
	sí	7,74 (1,14)	0,122
	no	7,53 (1,25)	
COINFECCIÓN VHC			
	sí	7,56 (1,47)	0,537
	no	7,67 (1,04)	
TABAQUISMO			
	sí	7,58 (1,26)	0,231
	no	7,73 (0,97)	
DIABETES			
	sí	8,36 (0,98)	0,254
	no	7,63 (1,11)	
LIPODISTROFIA			
	sí	6,57 (1,24)	0,096
	no	7,66 (1,21)	
OSTEOPOROSIS			
	sí	7,76 (1,22)	0,486
	no	7,62 (1,13)	
PERDIDA ÓSEA			
	sí	7,65 (1,19)	0,988
	no	7,65 (1,19)	
Los datos se expresan en media (DE).			

Por grupos de tratamiento, un buen control virológico de la enfermedad en los pacientes tratados, se asoció a una mejor salud muscular, representada por el IMM. El tabaquismo, haber padecido o no SIDA, la coinfección por el virus de la hepatitis C y la diabetes no mostraron asociación con la masa muscular en individuos naive o en tratamiento (tabla 20).

Tabla 20. Índice de masa muscular: características de los pacientes naive y tratados; variable cualitativas generales

	NAIVE (147)			TRATADOS (174)		
	SI	NO	P	SI	NO	p
SEXO VARÓN	7,86 (1,06)	6,16 (0,85)	<0,001*	7,85 (0,96)	6,50 (1,06)	<0,001*
historia previa SIDA	7,65 (1,00)	7,60 (1,24)	0,899	7,44 (1,20)	7,69 (1,02)	0,155
CARGA VIRAL INDETECTABLE	7,82 (1,58)	7,59 (1,13)	0,489	7,74 (1,09)	7,37 (1,01)	0,059
coinfección VHC	7,72 (1,70)	7,62 (1,05)	0,811	7,46 (1,28)	7,72 (1,00)	0,184
TABAQUISMO	7,58 (1,28)	7,72 (1,06)	0,502	7,59 (1,21)	7,76 (0,90)	0,287
DIABETES	8,54 (1,32)	7,59 (1,13)	0,237	7,99	7,67 (1,08)	0,759
OSTEOPOROSIS	8,01 (1,39)	7,61 (1,19)	0,23	7,54 (1,09)	7,69 (1,05)	0,531
LIPODISTROFIA -2	NA	NA		7,01 (1,34)	7,68 (1,06)	0,217

Los datos se expresan en media (DE). *p<0,05. VHC: virus hepatitis C.

En el global de nuestra muestra y al comparar por grupos, el tener mayor peso, mayor IMC y mayor cintura se correlacionó de manera muy significativa con el IMM, así como la distribución de la grasa central en el grupo de tratamiento (tablas 21 y 22).

Tabla 21. Índice de masa muscular: Correlación variables relacionadas con VIH y antropométricas en el global de la cohorte de 321 pacientes.

Características generales	r	p
edad (años)	-0,10	0,089
peso (kg)	0,60	<0,001*
IMC (kg/m ²)	0,54	<0,001*
cintura (cm)	0,42	<0,001*
años VIH	-0,01	0,868
meses en TAR	0,07	0,394
Datos expresados en coeficiente de correlacion (r). *p<0,05		
TAR: terapia antirretroviral. IMC: índice de masa corporal.		

Tabla 22. Índice de masa muscular: Correlación con variables antropométricas y relacionadas con la infección por VIH en ambos grupos.

Características generales	NAIVE (r)	p	TRATADOS (r)	p
n	147		174	
edad (años)	-0,04	0,663	-0,15	0,059
peso (kg)	0,67	<0,001*	0,53	<0,001*
IMC (kg/m ²)	0,61	<0,001*	0,47	<0,001*
cintura (cm)	0,52	<0,001*	0,35	<0,001*
años VIH	-0,35	0,702	-0,02	0,810
meses en TAR	NA	NA	0,07	0,394
<i>Datos se expresan en coeficiente de correlación (r). * p<0,05</i>				
TAR: terapia antirretroviral, IMC: índice de masa corporal.				

2.2. Variables relacionadas con parámetros analíticos.

No hemos encontrado correlación del IMM con ningún parámetro de laboratorio en el total de los individuos (tabla 23).

Tabla 23. Índice de masa muscular: correlación con parámetros analíticos en los 321 casos.

Parámetros analíticos	r	p
glucosa (mg/dL)	0,11	0,054
insulina (μU/mL)	0,04	0,645
HOMA-r	0,02	0,770
colesterol total (mg/dL)	-0,07	0,267
colesterol LDL (mg/dL)	-0,04	0,575
colesterol HDL (mg/dL)	-0,03	0,566
triglicéridos (mg/dL)	0,03	0,579
CD4 (cél/μL)	0,09	0,127
logCV de VIH-1 (copias/mL)	-0,08	0,207
<i>Datos expresados en coeficiente de correlación (r). *P<0,05</i>		

Al comparar ambos grupos, el índice de masa muscular se correlacionaba únicamente con los niveles de glucosa en pacientes naive. En el grupo de

pacientes en TAR a menor carga viral y más CD4 (figura 26) había significativamente más masa muscular medida por IMM (tabla 24).

Tabla 24. Correlación del IMM con parámetros de laboratorio en ambos grupos.

Parámetros analíticos	NAIVE (r)	p	TRATADOS (r)	p
n	147		174	
glucosa (mg/dL)	0,33	<0,001*	-0,06	0,460
insulina (μU/mL)	0,02	0,886	0,05	0,658
HOMA-r	0,04	0,729	-0,01	0,978
colesterol total (mg/dL)	-0,06	0,498	-0,08	0,310
colesterol LDL (mg/dL)	-0,12	0,222	-0,01	0,904
colesterol HDL (mg/dL)	0,05	0,602	-0,11	0,147
triglicéridos (mg/dL)	0,15	0,103	-0,04	0,611
linfocitos CD4 (copias/μL)	0,13	0,179	0,15	0,052
logaritmo carga viral	-0,06	0,489	-0,17	0,032*
Datos se expresan en coeficiente de correlación (r). * p<0,05				

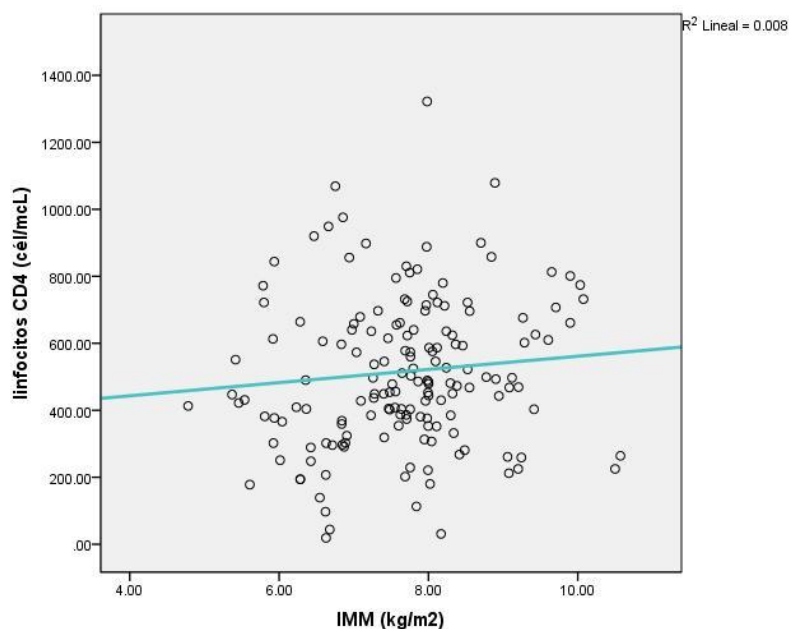


Figura 26. Correlación IMM y linfocitos CD4 en el grupo de tratamiento.

2.3. Niveles de adipoquinas y vitamina D en función del IMM.

Cuando analizamos en el global de la muestra la correlación existente entre las distintas adipoquinas en plasma y el IMM (tabla 25) encontramos una asociación positiva con los niveles de RBP-4 e inversa con los niveles de adiponectina (figuras 27 y 28).

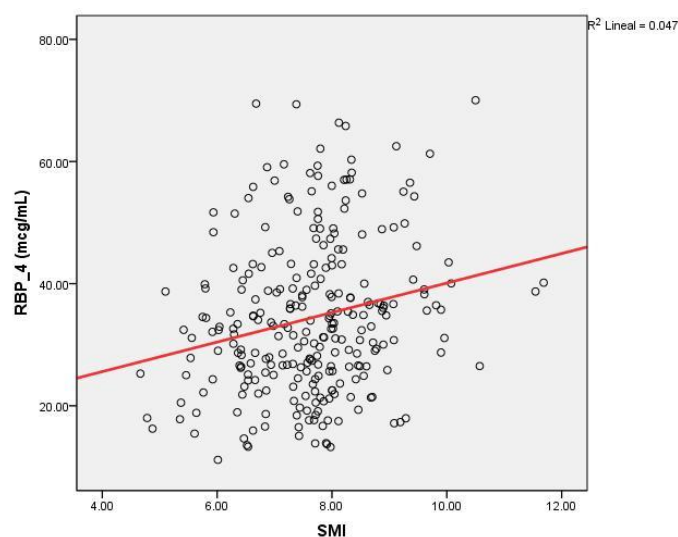


Figura 27. Correlación IMM con niveles plasmáticos de RBP-4 en el global de la muestra.

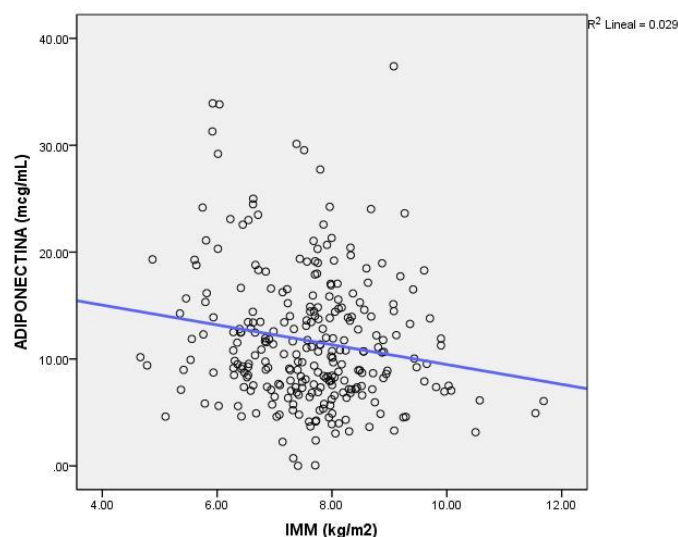


Figura 28. Correlación de los niveles de adiponectina con el IMM en el global.

Tabla 25. Correlación adipoquinas y vitamina D con IMM en el total de la muestra.

Adipoquinas y vitamina D	r	p
RBP4 ($\mu\text{g/mL}$)	0,22	<0,001*
A-FABP (ng/mL)	-0,08	0,209
leptina (ng/mL)	-0,05	0,449
adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	-0,14	0,021*
vitamina D (ng/mL)	0,17	0,006*

Datos expresados en coeficiente de correlación (r). *P<0,05

De igual manera, los niveles de vitamina D se asociaban significativamente con la masa muscular esquelética de las extremidades medida por el IMM, según se muestra en la figura 29.

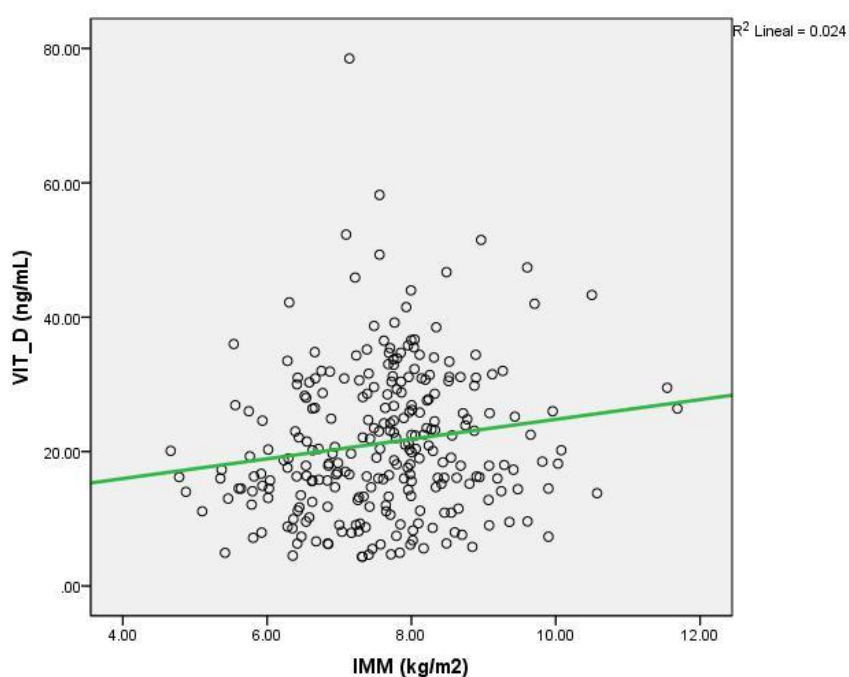
**Figura 29.** Correlación IMM y niveles de vitamina D en la población total de la muestra.

Tabla 26. Correlación entre el IMM y los niveles plasmáticos de adipoquinas y vitamina D por tratamiento.

Si consideramos el estatus de vitamina D, clasificándolo en suficiencia (niveles >30 ng/mL), insuficiencia (10-30 ng/mL) y deficiencia severa (<10 ng/mL), tampoco se ha encontrado asociación significativa con las modificaciones de la masa muscular en el global de la muestra ni dividida por tratamiento (tabla 27).

Estatus vitamina D		NAIVE			TRATADOS	
	SI	NO	P	SI	NO	p
DÉFICIT SEVERO VITAMINA D	7,67 (1,03)	7,59 (1,24)	0,829	7,41 (1,04)	7,67 (1,11)	0,246
INSUFICIENCIA VIT D	7,50 (1,40)	7,78 (0,78)	0,169	7,62 (1,12)	7,63 (1,08)	0,949
SUFICIENCIA VIT D	7,79 (0,68)	7,54 (1,35)	0,208	7,84 (1,10)	7,57 (1,10)	0,221
<i>Datos expresados en media (DE)</i>						

2.4. Variables relacionadas con la composición corporal.

Al analizar el compartimento graso por DXA en función del índice de masa muscular esquelética (IMM), encontramos una buena correlación de éste con la grasa corporal total (figura 30), la grasa troncular y la grasa apendicular.

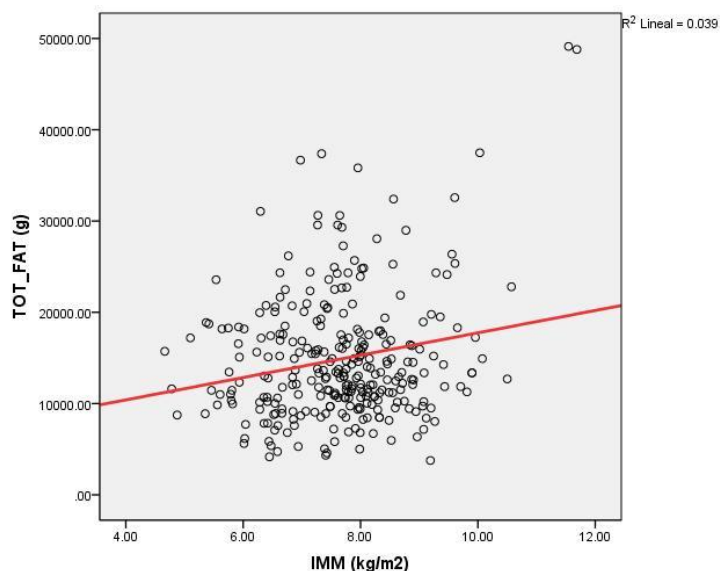


Figura 30. Correlación IMM y grasa troncular en el global de la muestra.

El compartimento óseo medido por el t score no se modifica por el IMM (resultados expresados en la tabla 28).

Tabla 28. Correlaciones de composición corporal por DXA e IMM en el total de la población.

Composición corporal	r	p
grasa corporal total (kg)	0,20	0,001*
grasa troncular (kg)	0,24	<0,001*
grasa apendicular (kg)	0,13	0,032*
índice de masa grasa	0,12	0,038*
t score lumbar	0,05	0,491
t score femoral	-0,01	0,845
Datos expresados en coeficiente de correlación (r) . *p<0,05		

En el análisis comparativo, los individuos no tratados se comportaron igual que el global de nuestra cohorte, mostrando buena correlación con la grasa total, troncular y en extremidades (tabla 29) cuantificada por DXA. Sin embargo, en el grupo en TAR, sólo se encontró correlación con la grasa total.

Tabla 29. Correlaciones entre composición corporal por DXA e IMM en ambos grupos.

Composición corporal	NAIVE (r)	p	TRATADOS (r)	p
n	147		174	
grasa corporal total (kg)	0,34	<0,001*	0,06	0,445
grasa troncular (kg)	0,38	<0,001*	0,10	0,183
grasa apendicular (kg)	0,26	0,004*	-0,01	0,943
índice de masa grasa	0,25	0,006*	0,07	0,382
t score lumbar	-0,01	0,929	0,04	0,685
t score femoral	-0,01	0,935	-0,06	0,505
<i>Datos se expresan en coeficiente de correlación (r). * p<0,05</i>				

En resumen, en el análisis univariado del IMM, hemos observado una buena correlación de éste con el sexo, el peso, el IMC y la cintura, así como con la grasa total y regional (troncular y apendicular) y con la distribución central de la grasa. Las adipoquinas RBP-4 y adiponectina muestran asociación estadística, así como los niveles de vitamina D. En el análisis segmentado por tratamiento se obtienen similares resultados, existiendo un menor peso de la grasa troncular y el índice de masa grasa en los pacientes tratados, y de las adipoquinas en los pacientes naive.

3. ANÁLISIS UNIVARIADO DE SARCOPENIA AJUSTADA A TALLA (SARCOPENIA CRUDA) EN POBLACIÓN GLOBAL Y POR TRATAMIENTO.

En el análisis del conjunto de nuestra población la prevalencia de sarcopenia ajustada a la talla o *sarcopenia cruda* es de un 23,5%.

A continuación se expone el resultado del análisis univariado de sarcopenia cruda con el resto de las variables estudiadas.

3.1 Variables generales y antropométricas.

No hemos encontrado asociación estadística alguna entre sarcopenia y variables epidemiológicas, tales como sexo, historia previa de SIDA, coinfección por el virus de la hepatitis C, estar en tratamiento o no, tabaquismo actual o tener lipodistrofia u osteoporosis/osteopenia (tabla 30).

Tabla 30. Análisis sarcopenia cruda con variables epidemiológicas de los 321 pacientes.

SARCOPENIA		si	no	p
sexo				
	varon	60/69 (86,9%)	194/224 (86,6%)	0,561
	mujer	9/69 (13,1%)	30/224 (13,4%)	
Historia previa SIDA				
	si	18/67 (26,9%)	36/200 (18%)	0,085
	no	49/67 (73,1%)	164/200 (82%)	
CARGA VIRAL INDETECTABLE				
	sí	33/69 (47,8%)	124/218 (56,9%)	0,119
	no	36/69 (52,2%)	94/218 (43,1%)	
COINFECCIÓN VHC				
	sí	11/69 (15,9%)	43/223 (19,3%)	0,333
	no	58/69 (84,1%)	180/223 (80,7%)	
TRATAMIENTO				
	sí	36/69 (52,2%)	133/224 (59,4%)	0,179
	no	33/69 (47,8%)	91/224 (40,6%)	
TABAQUISMO				
	sí	40/68 (58,8%)	109/223 (48,9%)	0,097
	no	28/68 (41,2%)	114/223 (5,1%)	
DIABETES				
	sí	0/69 (0%)	3/220 (1,4%)	0,44
	no	69/69 (100%)	217/220 (98,6%)	
LIPODISTROFIA				
	sí	0/0 (0%)	4/224 (1,8%)	0,339
	no	69/69 (100%)	220/224 (98,2%)	
OSTEOPOROSIS				
	sí	7/55 (12,7%)	32/171 (18,7%)	0,209
	no	48/55 (87,3%)	139/171 (81,3%)	
PERDIDA ÓSEA				
	sí	38/55 (69%)	114/171 (66,7%)	0,437
	no	17/55 (31%)	57/171 (33,3%)	
Los datos se expresan en media (DE).				

En el análisis comparativo por tratamiento, no hallamos diferencias entre pacientes con sarcopenia o sin ella excepto en el hecho de tener historia previa de SIDA el 41,7% de los sujetos sarcopénicos tratados frente a un 24% de los no sarcopénicos (tabla 31).

Tabla 31. Análisis univariado de sarcopenia cruda con características generales en ambos grupos.

	NAIVE (147)		P	TRATADOS (174)		P
SARCOPENIA	SI	NO		SI	NO	
sexo varón	28/33 (84,8%)	80/91 (87,9%)	0,428	32/36 (88,9%)	114/133 (85,7%)	0,429
historia previa SIDA	3/31 (9,7%)	7/79 (8,9%)	0,575	15/36 (41,7%)	29/121 (24,0%)	0,033*
CV indetectable	5/33 (15,2%)	10/87 (11,5%)	0,396	28/36 (77,8%)	114/131 (87,0%)	0,134
coinfección VHC	5/33 (15,2%)	16/91 (17,6%)	0,492	6/36 (16,7%)	27/132 (20,5%)	0,404
tabaquismo	19/32 (59,4%)	46/91 (50,5%)	0,257	21/36 (58,3%)	63/132 (47,8%)	0,174
diabetes	0/33 (0%)	2/89 (2,2%)	0,531	0/36 (0%)	1/131 (0,7%)	0,784
osteoporosis	2/25 (8,0%)	14/72 (19,4%)	0,155	5/30 (16,7%)	18/99 (18,2%)	0,545
pérdida ósea	19/25 (76,3%)	49/72 (68%)	0,316	19/30 (63,3%)	65/99 (65,7%)	0,489
lipodistrofia	NA	NA		0/0 (0%)	4/133 (3,0%)	0,38

Datos expresados en número absoluto (%). * $p < 0,05$

Con respecto a los parámetros antropométricos, el peso, el IMC y la cintura sí se asociaron con la presencia de sarcopenia, así como la redistribución central de la grasa medida por el índice de masa grasa (datos expresados en la tabla 27). Los datos se confirmaron en el análisis comparativo por tratamiento (tabla 28).

No hemos encontrado asociación de ningún parámetro relacionado con la infección por VIH y sarcopenia (tablas 32 y 33). Ni el tiempo en TAR, ni el tipo de fármaco utilizado parece tener mayor influencia en su aparición.

Tabla 32. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros de infección por VIH y variables antropométricas.

SARCOPENIA	SI	NO	P
edad (años)	41 (34-44)	38 (32-46)	0,692
peso (kg)	63 (56,25-70)	72,75 (67-80)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	21,99 (19,71-23,15)	24,49 (22,92-26,30)	<0,001*
cintura (cm)	79 (76-85)	86 (80-92)	<0,001*
años VIH	3 (1-7,5)	4 (2-10)	0,065
meses en TAR (¹)	21,0 (14,0-36,8)	28,0 (12,5-70,5)	0,227

Datos se expresan en mediana (RIQ). * $p < 0,05$. ¹: En grupo tratamiento.

Tabla 33. Análisis univariado de sarcopenia cruda y variables antropométricas por grupos.

	NAIVE (147)		P	TRATADOS (174)		P
SARCOPENIA	SI	NO		SI	NO	
edad (años)	39 (32-45)	37 (31-43)	0,644	42 (35-44)	39 (34-49)	0,702
peso (kg)	62 (54-70)	73 (68-81)	<0,001*	65,5 (59,0-70,0)	72,0 (66,0-78,4)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	20,2 (19,5-22,4)	24,3 (22,9-26,6)	<0,001*	22,3 (20,7-23,7)	24,5 (22,9-26,25)	<0,001*
cintura (cm)	79,0 (75,8-79,8)	86,0 (79,0-90,5)	0,001*	82,5 (76,3-85,8)	87,0 (81,0-92,0)	<0,001*
años VIH	1.1 (1,0-4,5)	2,0 (1,0-5,0)	0,285	4,0 (3,0-11,0)	6,0 (3,0-11,5)	0,221
meses en TAR	NA	NA		21,0 (14,0-36,8)	28,0 (12,5-70,5)	0,227
Datos expresados en número absoluto (%). *p<0,05						

3.2. Variables relacionadas con parámetros analíticos.

Si nos centramos en parámetros analíticos relacionados con el VIH tales como el total de linfocitos CD4 o la carga viral, no encontramos asociación con el hecho de padecer sarcopenia o no, en el global de la cohorte y en el análisis segmentado por tratamiento (tablas 33 y 34).

Las variables asociadas con el metabolismo hidrocarbonado (glucemia basal, insulinemia, índice HOMA-r) y el perfil lipídico tampoco varían en función de tener o no sarcopenia (tabla 34). Sólo los individuos del grupo naive con sarcopenia presentaron menor glucemia y triglicéridos en plasma de forma significativa frente a los naive con adecuada salud muscular (tabla 35).

Tabla 34. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros bioquímicos y propios del VIH.

SARCOPENIA	SI	NO	p
glucosa (mg/dL)	89 (83-99)	93 (86-99)	0,382
insulina (μU/mL)	6,51 (4,06-10,35)	7,76 (4,71-13)	0,620
HOMA-r	1,50 (0,8-2,23)	1,7 (1,00-2,88)	0,533
colesterol total (mg/dL)	172 (154-207)	181 (156-210)	0,958
colesterol LDL (mg/dL)	98 (81-121)	104 (85-128)	0,313
colesterol HDL (mg/dL)	46 (39-54)	47 (39-54)	0,475
triglicéridos (mg/dL)	111 (78-151)	120 (85-174)	0,113
linfocitos CD4 (cél/μL)	415,5 (252,5-609,0)	479 (343,5-631,5)	0,578
log CV de VIH-1	1,81 (1,28-4,15)	1,59 (1,28-4,07)	0,552
Datos se expresan en mediana (RIQ). *p<0,05 CV: carga viral.			

Tabla 35. Análisis univariado de sarcopenia cruda y parámetros de laboratorio en ambos grupos.

	NAIVE (147)		P	TRATADOS (174)		P
SARCOPENIA	SI	NO		SI	NO	
glucosa (mg/dL)	86,0 (80,0-89,5)	92,0 (84,0-97,0)	0,01*	96,0 (86,3-105,5)	94,0 (86,5-100,0)	0,156
insulina (μU/mL)	5,5 (3,8-10,2)	6,9 (4,6-13,1)	0,325	8,2 (4,9-11,0)	8,4 (4,7-13,1)	0,805
HOMA-r	1,1 (0,7-2,2)	1,4 (1,0-3,0)	0,434	1,8 (1,1-2,5)	1,8 (1,1-2,9)	0,485
colesterol total (mg/dL)	164,0 (143,0-200,5)	172,5 (142,0-197,5)	0,615	187,0 (156,3-219,8)	187,0 (164,5-222,5)	0,896
colesterol LDL (mg/dL)	99,4 (79,0-116,9)	99,2 (77,8-117,0)	0,924	97,2 (83,0-123,3)	110,5 (90,7-128,6)	0,302
colesterol HDL (mg/dL)	42,0 (35,0-53,0)	44,0 (36,0-49,5)	0,672	48,5 (45,0-58,0)	50,0 (41,0-56,0)	0,824
triglicéridos (mg/dL)	96,5 (66,0-120,3)	125,0 (83,0-170,5)	0,001*	126,5 (86,3-196,5)	113,0 (87,0-178,3)	0,396
linfocitos CD4 (cél/μL)	418 (178-605)	419 (273-586)	0,833	413 (291-658)	495 (385-660)	0,324
logCV de VIH-1	4,1 (2,8-4,8)	4,7 (3,6-4,8)	0,463	1,28 (1,28-1,59)	1,28 (1,28-1,59)	0,724

Datos expresados en mediana (RIQ). *p<0,05. CV: carga viral.

3.3. Niveles de adipoquinas y vitamina D y sarcopenia.

Los individuos sarcopénicos no presentaron niveles diferentes de adipoquinas de los individuos con masa muscular conservada. Así, no hemos encontrado asociación de los niveles de A-FABP, leptina o adiponectina al analizar la muestra globalmente o al compararla por grupos de tratamiento.

Tampoco los niveles plasmáticos de RBP-4 se asociaron con la sarcopenia ajustada a la talla, a diferencia de lo observado al analizar la masa muscular como variable cuantitativa (índice de masa muscular). Los resultados se exponen en las tablas 36 y 37.

Tabla 36. Análisis univariado de sarcopenia, adipoquinas y vitamina D.

SARCOPENIA	SI	NO	p
RBP-4 (μg/mL)	28,94 (24,81-38,89)	34,33 (25,85-42,70)	0,127
A-FABP (ng/mL)	11,82 (8,16-18,05)	13,58 (8,67-20,33)	0,503
leptina (ng/mL)	3,20 (1,91-6,06)	4,08 (2,45-7,59)	0,218
adiponectina (μg/mL)	10,46 (8,29-13,47)	10,52 (7,17-14,83)	0,916
vitamina D (ng/mL)	17,00 (11,70-26,50)	20,90 (14,20-29,40)	0,034*
Datos se expresan en mediana (RIQ). *p<0,05			
RBP-4: retinol binding protein; A_FABP: adipocyte fatty acid binding protein			

Por el contrario, hemos hallado una fuerte asociación entre niveles de vitamina D y presencia de sarcopenia, confirmandose lo observado en el análisis univariado del índice de masa muscular (tablas 36 y 37).

Tabla 37. Análisis comparativo de sarcopenia cruda, adipoquinas y vitamina D.

	NAIVE (147)		P	TRATADOS (174)		P
SARCOPENIA	SI	NO		SI	NO	
RBP-4 (μg/mL)	26,7 (22,9-32,6)	30,8 (22,5-38,3)	0,11	33,5 (26,5-43,1)	35,4 (26,6-45,2)	0,617
A-FABP (ng/mL)	10,4 (7,5-16,6)	12,1 (8,2-20,3)	0,318	15,5 (9,4-18,8)	14,1 (9,5-20,5)	0,643
leptina (ng/mL)	2,2 (1,7-5,1)	3,7 (2,3-8,4)	0,065	4,8 (2,5-7,2)	4,3 (2,5-7,2)	0,643
adiponectina (ng/mL)	12,3 (9,0-16,3)	10,7 (7,3-15,8)	0,264	10,0 (7,4-12,5)	10,2 (7,2-14,5)	0,449
vitamina D (ng/mL)	18,3 (14,5-28,3)	22,8 (15,8-30,5)	0,065	15,9 (9,3-20,4)	20,1 (13,5-27,7)	0,032*

Datos expresados en mediana (RIQ). * $p < 0,05$

No obstante, al estudiar el estatus de vitamina D de acuerdo a los puntos de referencia de 10 y 30 ng/mL, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con sarcopenia y los no sarcopénicos (tablas 38 y 39) en el global y en el análisis comparativo.

Tabla 38. Análisis de sarcopenia cruda con estatus de vitamina D.

SARCOPENIA	SI	NO	p
suficiencia vit D (>30 ng/mL)	13/66 (19,7%)	47/201 (23,4%)	0,310
insuficiencia vit D (10-30 ng/mL)	41/66 (62,1%)	124/201 (61,7%)	0,502
déficit severo vit D (<10 ng/mL)	12/66 (18,2%)	30/201 (14,9%)	0,247

Datos expresados en números absolutos (%).

Tabla 39. Análisis univariado de sarcopenia cruda con estatus de vitamina D en ambos grupos.

	NAIVE (147)		P	TRATADOS (174)		P
SARCOPENIA	SI	NO		SI	NO	
Suficiencia vit D	7/31 (22,6%)	22/80 (27,5%)	0,393	6/36 (16,6%)	25/121 (20,7%)	0,396
Insuficiencia vit D	21/31 (67,7%)	48/80 (60%)	0,197	20/36 (55,6%)	76/121 (62,8%)	0,276
Déficit severo vit D	3/31 (9,7%)	10/80 (12,5%)	0,481	10/36 (27,8%)	20/121 (16,5 %)	0,105

Datos expresados en mediana (RIQ). * $p < 0,05$

Tabla 41. Análisis de sarcopenia y los compartimentos graso y óseo por grupos.

En conclusión, en el análisis univariado de sarcopenia ajustada a talla (sarcopenia cruda) encontramos una asociación positiva y significativa con los parámetros antropométricos peso, IMC y cintura; con la grasa total, troncular y apendicular y con el índice de masa grasa (el cual mide redistribución central de grasa), aunque no con la presencia de lipodistrofia.

La sarcopenia no se asocia con ningún parámetro bioquímico del metabolismo hidrocarbonado, ni con el perfil lipídico ni con variables dependientes de la infección por VIH (carga viral, linfocitos CD4, tratamiento, meses de infección por VIH) o su tratamiento, o con la coinfección por VHC.

Al igual que con el índice de masa muscular (IMM), se ha observado una asociación positiva entre niveles de vitamina D y sarcopenia ($p=0,034$).

En el subanálisis por grupos de tratamiento, se mantiene la misma tendencia, siendo mayor la asociación de la grasa y la vitamina D en el grupo de tratados que en los nunca tratados.

4. ANÁLISIS UNIVARIADO DE SARCOPENIA AJUSTADA POR LA GRASA (SARCOPENIA POR RESIDUOS) EN VARONES.

Dado que existe abundante literatura sobre la influencia de la masa grasa total sobre la medición de sarcopenia, se ha utilizado una segunda definición de ésta, basada en los residuos que se encuentran en el 20% inferior, una vez ajustada la masa muscular apendicular por la talla y la grasa total. Es preciso dividir por sexos y teniendo en cuenta que la población mayoritaria de nuestra muestra es la de varones (85,5%) y que en el análisis univariado de sarcopenia, el sexo no se asociaba con ésta, hemos realizado el análisis univariado sobre la población masculina, ya ajustada la grasa.

Los resultados son equiparables a los descritos previamente con el concepto "crudo" de sarcopenia ajustada a talla. La prevalencia de sarcopenia desciende al 20,1% en varones (frente al 23,5% previo). Pierden significación las variables relacionadas con el compartimento graso (hemos ajustado por ellas), pero persiste asociación estadística el hecho de tener sarcopenia con el índice de masa grasa, es decir, con la distribución central del tejido adiposo ($p=0,01$). (Tabla 42)

Tabla 42. Análisis univariado de ambos conceptos de sarcopenia y composición corporal.

	SARCOPENIA CRUDA	p	SARCOPENIA-RESIDUOS	p
ANTROPOMETRÍA				
peso (kg)	63,76 (9,75)	<0,001*	67,97 (11,11)	0,001*
IMC (kg/m ²)	21,71 (2,46)	<0,001*	22,54 (3,30)	<0,001*
cintura (cm)	80,58 (8,07)	<0,001*	82,96 (9,69)	0,009*
COMPOSICIÓN CORPORAL				
grasa total (kg)	12,60 (5,14)	0,002*	14,47 (6,78)	0,945
grasa troncular (kg)	6,73 (2,94)	<0,001*	7,88 (3,81)	0,751
grasa apendicular (kg)	5,87 (2,50)	0,018*	6,59 (3,21)	0,561
índice de masa grasa	0,47 (0,40-0,53)	0,003*	0,50 (0,13)	0,003*
t score lumbar	-1,3 (-1,8; -0,7)	0,898	-1,2 (-2,1; -0,5)	0,359
t score femoral	-1,0 (-1,6; -0,3)	0,801	-1,0 (-1,6; -0,3)	0,470
Datos se expresan en %, mediana (RIQ)				

En lo referente a parámetros bioquímicos y adipoquinas, no encontramos datos nuevos. Parece confirmarse la asociación de los niveles de vitamina D con la presencia o no de sarcopenia. En la población masculina, el hecho de tener niveles por encima de 30 ng/dL de vitamina D (suficiencia) se asocia de manera significativa a un porcentaje menor de sarcopenia (14% vs 86%, p 0,025). El tabaquismo activo es más frecuente en varones sarcopénicos.

En la tabla 43 se exponen los datos del análisis univariado de sarcopenia definido sólo por la talla (denominado sarcopenia "cruda") y la sarcopenia ajustada a la grasa.

Tabla 43. Análisis univariado de sarcopenia según ambas definiciones.

	SARCOPENIA CRUDA	p	SARCOPENIA-RESIDUOS	p
CARACTERÍSTICAS GENERALES				
prevalencia	23,50%		20,10%	
edad (años)	41 (34-44)	0,692	41 (35-47)	0,272
tabaquismo activo	26,80%	0,097	24,20%	0,043*
coinfección VHC	20,40%	0,333	18,40%	0,484
historia de SIDA	33,30%	0,085	30,40%	0,086
CV indetectable	21%	0,119	20,40%	0,554
lipodistrofia				
osteoporosis	17,90%	0,209	12,50%	0,197
pérdida ósea	25%	0,437	18,20%	0,296
años de VIH	3,00 (1,00-7,50)	0,065	3,00 (1,00-5,80)	0,085
meses de TAR	6 (0,0-21,5)	0,543	11 (0,0-26,0)	0,924
PARÁMETROS LABORATORIO				
glucosa (mg/dl)	89 (83-99)	0,382	90 (85-101)	0,812
insulina (μU/mL)	6,51 (4,06-10,35)	0,620	6,66 (4,08-11,43)	
HOMA-r	1,50 (0,80-2,23)	0,533	1,5 (0,80-2,73)	0,574
colesterol total (mg/dl)	172 (154,50-207,00)	0,958	181,00 (155,00-216,00)	0,263
colesterol LDL (mg/dL)	97,90 (81,15-120,95)	0,313	96,60 (81,90-122,50)	0,347
colesterol HDL (mg/dL)	46,00 (39,50-54,50)	0,475	46,00 (38,00-53,00)	0,378
triglicéridos (mg/dL)	111,00 (78,00-151,25)	0,113	116,00 (88,00-179,00)	0,772
CD4 (cél/μL)	415,5 (252,5-609,0)	0,496	375,0 (250,3-581,3)	0,148
log CV de VIH-1	1,82 (1,28-4,15)	0,552	1,62 (1,28-4,12)	0,791
ADIPOQUINAS				
RBP-4 (μg/mL)	28,94 (24,81-38,89)	0,127	32,52 (25,37-42,73)	0,569
A-FABP (ng/mL)	11,82 (8,16-18,05)	0,503	14,75 (9,08-19,61)	0,201
leptina (ng/mL)	3,20 (1,91-6,06)	0,218	3,49 (1,91-7,03)	0,945
adiponectina (μg/mL)	10,46 (8,29-13,47)	0,916	9,80 (7,33-13,42)	1,000
vitamina D (ng/mL)	17 (11,70-26,50)	0,034*	16,10 (10,14-21,65)	<0,001*
<i>Datos se expresan en %, mediana (RIQ).</i>				

5. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE AMBAS DEFINICIONES DE SARCOPENIA.

Se evaluó el grado de concordancia entre la definición de sarcopenia (medida como masa apendicular ajustada a la talla) y de la sarcopenia por residuos (ajustada a talla y a grasa corporal total) mediante el índice Kappa.

La concordancia en población de varones estudiada fue del 80%, según se muestra en la tabla 44.

Tabla 44. Grado de concordancia entre ambos conceptos de sarcopenia.

		sarcopenia_residuos		Total
		no	sí	
sarcopenia	no	190	4	194
	sí	13	47	60
Total		203	51	254
Kappa: 0,804				

6. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE ÍNDICE DE MASA MUSCULAR.

Para el análisis multivariado del índice de masa muscular se censuró la muestra por valores perdidos, tras lo cual se seleccionaron 255 sujetos. Se ajustó un modelo de regresión lineal para la variable dependiente índice de masa muscular esquelética (IMM).

Se introdujeron en el modelo las variables que en el análisis univariado fueron estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes, tanto variables demográficas, como marcadores del estado de infección por VIH, parámetros relacionados con la insulinoresistencia y adipocinas. Así, las variables incluidas fueron las siguientes: cuantitativas (linfocitos CD4, grasa troncular, grasa apendicular, RPB4, adiponectina y logaritmo vitamina D), y cualitativas (sexo y tratamiento sí/no, exposición solar).

Las variables finales que quedaron en el modelo fueron: el sexo, la vitamina D (en logaritmo), la grasa total (en mg), y los niveles plasmáticos de RBP-4 (tabla 45A).

Si se introducía la variable grasa troncular (en mg) en vez de la grasa total, ésta se mantenía como variable independiente final, tal y como se muestra en la tabla 45B

Se excluyó la edad, dado que todos los pacientes se encontraban en un rango estrecho de edad (34-44 años).

Tabla 45. Modelo de regresión lineal para IMM.**A.** Modelo para grasa total.

variables	Beta	IC 95%		p
sexo	1,618	1,273	1,963	<0,001
logVD (ng/mL)	0,535	0,043	1,026	0,033
grasa total (mg)	0,044	0,027	0,061	<0,001
RBP-4 (µg/mL)	0,008	-0,001	0,018	0,083

Variables introducidas: sexo, cd4, tratamiento, logVD, RBP4, adiponectina, grasa total

B. Modelo para grasa troncular y apendicular.

variables	Beta	IC 95%		p
sexo	1,548	1,206	1,889	<0,001
logVD (ng/mL)	0,565	0,073	1,057	0,024
grasa troncular (mg)	0,075	0,046	0,104	<0,001
RBP-4 (µg/mL)	0,008	-0,001	0,018	0,095

variables introducidas: sexo, cd4, tratamiento, logVD, RBP4, adiponectina, grasa troncular y apendicular

Tras al análisis multivariado, podemos afirmar que, cada incremento en:

- 1 unidad de logaritmo de vitamina D supone un incremento de 0,57 kg/m² de IMM,
- 1 µg/mL de RBP-4 se asocia a un incremento de 0.01 kg/m² de índice de masa muscular esquelética.
- 1 mg de grasa troncular se incrementa 0.08 kg/m² el IMM.

El ser varón se asocia con un incremento de 1.55 kg/m² de IMM.

Con el modelo que incluye grasa total, por cada 1 mg de grasa total que aumente se incrementa en 0.04 kg/m² el IMM, algo menos que con la grasa troncular.

7. ANALISIS MULTIVARIADO DE SARCOPENIA.

Para el análisis multivariado de sarcopenia ajustada a talla, se censuró la muestra por valores perdidos, tras lo cual se seleccionaron 260 sujetos. Se ajustó un modelo de regresión logística para la variable dependiente sarcopenia, eligiendo para el primer modelo la sarcopenia ajustada a la talla.

Se introdujeron en el modelo las variables que en el análisis univariado fueron estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes.

Las variables que finalmente se incluyeron fueron las siguientes: sexo, estar o no en tratamiento, exposición solar linfocitos CD4, niveles plasmáticos de RBP-4 y de adiponectina, logaritmo de vitamina D, grasa troncular (en mg) y grasa apendicular. Se excluyó la edad, por su estrecho rango (34-44 años).

Tras el análisis multivariado, podemos afirmar que cada incremento en una unidad de vitamina D (expresada en logaritmo) encontramos una reducción del 73% de la frecuencia de sarcopenia, y que esto es independiente del 7% de reducción de tener sarcopenia por cada incremento de 1 mg de grasa total (datos de tabla 46A).

Tabla 46. Modelo de regresión logística para sarcopenia.

A.

variable	OR	IC 95%		p
logVD (ng/mL)	0,277	0,086	0,897	0,032
grasa total (mg)	0,931	0,884	0,981	0,008
variables incluidas: log VD; cd4, total fat, sexo, tratamiento, RBP4, adiponectina				

B.

variables	OR	I.C. 95%		p
logVD (ng/mL)	0,262	0,081	0,854	0,026
grasa troncular (mg)	0,873	0,798	0,955	0,003
OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%-				

Se realizó otro modelo eligiendo grasa troncular (en mg) en lugar de total con resultados muy similares (tabla 46B). En este caso, el incremento de vitamina D supone una reducción del 74% de sarcopenia, y el incremento de 1 mg de grasa troncular protege un 13%.

La grasa total, y la regional (troncular y apendicular) aparece de forma reiterativa asociada a la sarcopenia y al índice de masa muscular (IMM) en el análisis univariado. Se decidió calcular un modelo utilizando la sarcopenia ajustada por la grasa (sarcopenia por residuos). Se censuró la muestra por valores perdidos, tras lo cual se seleccionaron 223 sujetos varones. Se realizó un modelo de regresión logística para la variable dependiente *sarcopenia por residuos* en el global de la población masculina.

Se introdujeron variables clínicamente importantes, como el estado virológico medido por los linfocitos CD4 totales o logaritmo de la carga viral, el hecho de estar en tratamiento o no, la exposición solar y los niveles de adipocinas: RBP-4 y adiponectina, en plasma. Además, se incluyó la vitamina D que había resultado significativamente asociada con la sarcopenia por residuos en el análisis univariado. Por último se añadió la redistribución de grasa corporal, medida por el índice de masa grasa, dado que había mostrado una buena asociación con sarcopenia por residuos, a pesar de haber ajustado por grasa total. Los datos del análisis se muestran en la tabla 47.

Tabla 47. *Análisis multivariado de sarcopenia por residuos.*

variables	OR	IC95%		p
logaritmo vit D (ng/mL)	0,111	0,030	0,410	0,001
índice masa grasa	0,110	0,017	0,726	0,022
<i>variables introducidas: log VD, RBP4, adiponectina, tratamiento, cd4</i>				

Tras el análisis multivariado de sarcopenia por residuos podemos concluir que disminuye la frecuencia de sarcopenia en un 89% por cada incremento en una unidad de vitamina D (expresada en logaritmo) y por cada incremento de una unidad del índice de masa grasa.

VI. DISCUSIÓN

Los dos principales hallazgos de nuestro estudio son la elevada frecuencia de sarcopenia en población VIH y su asociación robusta e independiente con los niveles bajos de vitamina D y con la cantidad total de grasa corporal.

La sarcopenia se definió inicialmente y, así se ha considerado, como una enfermedad propia de la edad avanzada. Su prevalencia en población mayor de 65 años es de un 14% (37). En población coreana, con una media de edad de 52 años, se ha descrito un porcentaje de sarcopénicos de un 2,8% (73). En nuestra cohorte, con una mediana de edad de 38 años, la prevalencia cruda o ajustada a talla encontrada fue del 23,5%, sin diferencias entre pacientes con o sin tratamiento, en el sexo o con distintos regímenes de tratamiento. Cuando ajustamos sarcopenia por grasa corporal, la frecuencia de sarcopenia disminuye ligeramente (20,1%), mostrando un buen grado de concordancia entre ambas definiciones (kappa 0,80). Los escasos datos publicados al respecto en pacientes seropositivos muestran frecuencias de sarcopenia similares utilizando ambas definiciones de sarcopenia (22% y 19% respectivamente) (102) si bien están basados en un escaso número de pacientes y sólo en población masculina.

La pérdida de masa muscular (sarcopenia) es factor predictor de discapacidad en las etapas tardías de la vida y de mortalidad en población general (49). En población VIH está descrito un aumento del riesgo de muerte asociado a la pérdida progresiva ponderal. Así, el riesgo de muerte aumenta desde el 1,26, para una pérdida de peso de 0-5% en 4 meses, hasta 2,22, con una pérdida entre el 5-10% (211). El descenso de peso de estos sujetos, probablemente a expensas de masa magra, es debido a la enfermedad por VIH sin control. Sin embargo, hay poca información sobre si, en ausencia de enfermedad activa concomitante, el hecho de padecer VIH se asocia a mayor pérdida de masa muscular comparada con controles no infectados.

Los estudios longitudinales publicados hasta la fecha, incluyen un número escaso de pacientes, y sólo en una minoría se ha podido evaluar composición corporal. En algunos trabajos está descrito un aumento de la masa muscular troncular (pero no la de las extremidades) con los años de tratamiento (212). En el estudio FRAM con un número de pacientes similar al de nuestro estudio, seguidos a lo largo de 5 años, en los cuales se mide masa muscular y grasa con un corte transversal de RM (213) se encuentra una menor masa muscular en HIV frente a controles al inicio, con similar ritmo de pérdida con el paso de los años. Esta pérdida parece agravarse con el uso de estavudina y mejorar con el hecho de ser mujer y tener un mejor estado inmunológico (CD4). En esta cohorte, la disminución de la masa muscular en las extremidades (brazo o pierna), con o sin acúmulo central de la grasa, supone un exceso de riesgo de mortalidad (dos veces más riesgo)(104).

Se desconoce cuál es el mecanismo que relaciona menor masa muscular con mayor mortalidad en esta población. La inflamación crónica que caracteriza a la infección por VIH (como en la artritis reumatoide, tuberculosis, etc.), el aumento del gasto energético basal secundario (214), una menor ingesta calórico-proteica, disfunción neuromuscular o mitocondrial, alteraciones hormonales (déficit relativo de hormona de crecimiento o de testosterona) o una posible acción directa de los fármacos se plantean como posibles factores etiológicos (106).

De manera similar a la cohorte FRAM, en nuestra población, la cifra de linfocitos CD4 se asociaba con una mejor salud muscular, medida como índice de masa muscular. No existen diferencias en cuanto al estado de la carga viral, al tipo de tratamiento o a la coinfección por el virus de la hepatitis C. Los individuos sarcopénicos se caracterizaban por tener menor cintura y menor grasa corporal total, con un predominio de la grasa troncular sobre la apendicular.

El hallazgo más significativo de nuestros resultados es la fuerte asociación encontrada entre los niveles de vitamina 25-OH-D y la masa muscular, siendo aquélla un factor protector muy importante de la aparición de sarcopenia. Este estudio es, hasta la fecha, el primero en encontrar dicha asociación en población VIH.

La deficiencia de vitamina D se relaciona con morbilidad (164). En población general, se asocia con aumento de muerte por un incremento en el número de fracturas (160), por cáncer (179), por enfermedad cardiovascular (165). En población VIH, recientemente se ha encontrado asociación de niveles de 25-OH-D <12 ng/mL con mortalidad global y eventos relacionados con el SIDA en el estudio EuroSIDA (201). Sin embargo, en este caso, no se especifican datos de composición corporal. Se especula como causa subyacente de muerte y progresión de SIDA, la pérdida del efecto protector del colecalciferol sobre los mecanismos de inflamación, inmunidad e integridad del endotelio.

Sarcopenia e hipovitaminosis D son, ambos factores, predictores de mortalidad. Sin embargo, la interacción entre vitamina D y músculo es poco conocida. En población general hay datos publicados contradictorios. Algunos autores no encuentran asociación entre niveles de 25-OH-D y masa o fuerza muscular (194) (215). Otros autores, sin embargo, publican resultados similares al encontrado por nuestro grupo. Así, en una cohorte coreana de mayores de 50 años (KNHANES IV), se observó una asociación inversa entre sarcopenia medida por DXA y niveles de 25-OH-vitamina D, independiente del peso y del sexo (73). Además, este estudio mostró una asociación positiva entre niveles de vitamina D y grasa apendicular. En nuestro estudio los pacientes son más jóvenes que los coreanos y están infectados por el VIH, pero presentan niveles medios de vitamina D similares (19,2 ng/mL) a los encontrados en la población de KNHANES, sin hallar tampoco influencia por el sexo.

Nuestra cohorte presenta un 77% de pacientes con niveles de 25-OH-D menores de 30 ng/mL, similar a lo encontrado en otras series VIH europeas (201) y españolas (205), y en la línea de lo publicado en población no VIH (203) (151) y población española joven (216). A las causas tradicionales de deficiencia de vitamina D se añaden ciertas peculiaridades en pacientes seropositivos. El uso de efavirenz, y en general de todos los ITINAN, se ha asociado con niveles menores de 25-OH-D, mientras que los hallazgos con IP son variables (201) (155). El mecanismo por el cual estos fármacos disminuyen los niveles de vitamina D es principalmente a través de su acción sobre la citocromo oxidasa, disminuyendo la 25-hidroxilación del colecalciferol (206). Además, favorece el paso de 25-OH-D3 a 24,25-OH-D3 (forma inactiva), en vez de a 1,25-(OH)₂-D3 (forma activa) (217). En nuestra serie de casos, la mediana de tiempo con ITINAN es de un año, por lo que es difícil evaluar su efecto sobre el estatus de vitamina D. La influencia de otros factores relacionados con el VIH potencialmente involucrados en la patogénesis de la hipovitaminosis D, como la enfermedad severa renal o hepática, es poco probable ya que constituían en nuestro estudio un criterio de exclusión (217).

La exposición solar es determinante en la variabilidad de los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D, como también hemos podido observar en nuestro estudio. En los meses de verano los niveles eran significativamente mayores que en el resto de los trimestres. Sin embargo, en el análisis multivariado, la exposición al sol no resultó ser una variable predictora per sé de aparición de sarcopenia o de cambios en la masa muscular.

Se pueden plantear varios mecanismos que expliquen la relación entre los niveles bajos de vitamina D y menor masa muscular. En primer lugar, la vitamina D estimula la proliferación y diferenciación de mioblastos y modula la acumulación de lípidos en el músculo. De hecho, se ha visto una correlación de niveles bajos 25-OH-D con la degeneración grasa de las fibras musculares del manguito de los rotadores (218), lo cual se traduce en atrofia y disminución del

rendimiento muscular. En nuestro estudio, hemos encontrado una relación inversa entre sarcopenia, grasa total (truncular y apendicular), y distribución central de la grasa, ejerciendo paradójicamente la grasa un papel protector. No es posible, por las características de nuestro estudio, sin embargo, aclarar la localización precisa de estos depósitos de grasa. Desconocemos si la grasa truncular medida es de localización subcutánea o visceral (con un significado clínico muy diferente) o cuánta de la grasa medida es de localización ectópica (intramiocelular), dado que sólo un corte de RM o TC nos hubiera permitido diferenciarla.

En segundo lugar, la vitamina D ejerce un papel fundamental regulando la acción de la insulina sobre el músculo: favorece la sensibilidad a la insulina en el miocito. El déficit de vitamina D se ha asociado con síndrome metabólico, insulinoresistencia y diabetes tipo 2 (174). Un estudio transversal, realizado en 808 descendientes no diabéticos de la cohorte Framingham (*Framingham Offspring Study*), encontró asociación entre los niveles de 25-OH-D y los marcadores de un fenotipo resistente a la insulina (219); pero esta asociación se perdía tras ajustar por IMC. Este hallazgo podría sugerir que la relación entre vitamina D e insulinoresistencia está mediada por la grasa, y que no se trata de una acción directa sobre el músculo. En los datos publicados en población coreana, al igual que en nuestro estudio, no se ha encontrado asociación de sarcopenia con parámetros de insulinoresistencia (medido por HOMA-r) (73), ni de ésta con los niveles de 25-OH-D.

Los niveles de 1,25-(OH)₂-D (y no 25-OH-D) podrían ejercer un papel trófico muscular, como sugiere un estudio in vitro en el que se muestra que, al tratar los miocitos con ácidos grasos, se induce insulinoresistencia y atrofia, pero si se coadministra 1,25-(OH)₂-D₃ mejora la captación de glucosa y se previene completamente la atrofia muscular (220). Un estudio llevado a cabo en humanos, no encuentra relación entre niveles de 25-OH-vitamina D y pérdida de masa muscular, pero sí con niveles bajos de 1,25-OH-vitamina D en varones

menores de 65 años (199), planteando quizá un efecto directo del calcitriol sobre el miocito, al haberse descrito receptores para éste en el músculo (190).

La vitamina D parece influir no sólo en la masa muscular sino también en la fuerza y el rendimiento muscular. Se sabe que la 1,25--(OH)₂-D induce la liberación del ácido araquidónico el cual está involucrado en la permeabilidad de la membrana del miocito y consecuentemente afectar a su función (221). Además, la vitamina D regula la homeostasis del calcio, de manera que una alteración en la señalización del calcio puede alterar la fuerza de contracción muscular en diferentes fibras (221). En humanos, Annweiler y colaboradores (215) llevan a cabo un metanálisis evaluando estudios observacionales y prospectivos de suplementación con vitamina D, no pudiendo obtener conclusiones definitivas por la divergencia de resultados. Estos resultados, en parte dispares, podrían explicarse por la presencia de factores de confusión, variabilidad en la técnica de medición de vitamina D, en la dosis de suplementación utilizada, como posibles explicaciones a la falta de consistencia en los resultados encontrados.

En nuestro estudio hemos encontrado una asociación de sarcopenia con la grasa. La relación entre grasa y músculo es compleja y su base biológica se conoce sólo en parte. Por ejemplo, hay pacientes con IMC en rango de obesidad, que sin embargo presentan una pérdida relativa de músculo, la denominada *obesidad sarcopénica* (222) La asociación de sarcopenia con obesidad añade un peor pronóstico vital a ésta y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas en población general ((52) y también en población VIH (104).

Sin embargo, hay autores que encuentran reducción de mortalidad en obesos. Se ha descrito la "*paradoja de la obesidad*" en enfermos crónicos (insuficiencia cardíaca congestiva complicada (7), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc. en la que ser obeso se asocia de manera inversa con la mortalidad y la tasa de reingresos (223)(224)(225). La mayoría de estos estudios

utilizan el IMC como marcador de obesidad y hay pocos de ellos que especifiquen datos de composición corporal (226)(227). Sería importante dilucidar si la masa muscular es la responsable del efecto beneficioso o, lo que es lo mismo, si estos individuos son sarcopénicos o no.

El tejido adiposo secuestra la vitamina D disminuyendo sus niveles plasmáticos (151). Nuestra cohorte no es obesa (IMC 23,8 kg/m²), tiene un porcentaje muy escaso de lipodistrofia como marcador de acumulación central, y si bien encontramos una asociación significativa de la sarcopenia con la grasa total y troncular, en el análisis multivariado se observa un efecto independiente de la vitamina D sobre la sarcopenia, siendo la grasa un factor de protección en similar grado que los niveles de vitamina D.

Para aclarar la importancia relativa de ambos factores (vitamina D y grasa) y su asociación con sarcopenia, se ajustó la masa muscular esquelética a la grasa total en un modelo de regresión lineal en el que hemos denominado a la variable dependiente *sarcopenia ajustada a la grasa (sarcopenia por residuos)*. En este modelo, el análisis de la sarcopenia estaría libre de la influencia de la grasa. Este concepto está ampliamente descrito en la literatura como mejor predictor de discapacidad y mortalidad que la sarcopenia (ajustada a la talla) en pacientes obesos (38).

De manera llamativa, al estudiar la sarcopenia por residuos, pudimos confirmar el efecto positivo e independiente de la vitamina D sobre el músculo, pero también el papel protector que la redistribución de la grasa ejerce sobre la aparición de sarcopenia. Es decir, vitamina D y grasa, en concreto, la redistribución central de la grasa, se comportan como factores protectores e independientes sobre la aparición de sarcopenia. Cabe recordar que la redistribución central de la grasa, medida por el cociente de masa grasa, es un marcador de lipoacumulación central y/o pérdida de grasa periférica (en extremidades).

No hemos encontrado datos en la literatura en los que apoyen nuestros resultados. El estudio en población no VIH coreana se asociaba, de manera inversa, la grasa apendicular (y no troncular) con los niveles de vitamina D, pero no con la presencia de sarcopenia (228).

El mecanismo etiopatogénico de la lipoacumulación central es muy complejo. Se han descrito factores hormonales involucrados, como la testosterona, la DHEA-S, la deficiencia relativa de hormona de crecimiento o el desbalance entre adipocinas relacionadas con la lipotoxicidad (resistina, RBP-4, leptina, resistina, etc.) (135,136) .

El DXA es una técnica validada para conocer el compartimento graso y magro en pacientes VIH, mejor que la Bioimpedanciometría (29) pero no permite estudiar grasa ectópica ni visceral. Hemos encontrado correlación muy significativa entre cantidad de grasa total (troncular y apendicular) y redistribución central de la grasa con la masa muscular esquelética en las extremidades. Este hecho podría interpretarse como si los pacientes que presentan mejor salud muscular son los que tienen en general más grasa. La grasa, al igual que el músculo (y por tanto, peso), sería un marcador de salud. Se ha descrito que en la reconstitución inmune de los VIH, tras el *wasting*, los pacientes recuperan peso, pero más a expensas de grasa que de masa muscular, y parte de esta grasa se distribuye ectópicamente (229). Esto podría explicar la correlación positiva entre niveles de RBP-4 y masa muscular encontrada en nuestro análisis. RBP-4 es un buen marcador de grasa ectópica, principalmente en las extremidades y hepática, y se asocia a insulinoresistencia y síndrome metabólico en población general (124) y en población VIH (147). La RBP-4 varía en función de los niveles de retinol. Hubiera sido interesante medir vitamina A en nuestros pacientes y ajustar por ella.

En nuestro estudio, la adiponectina también se correlaciona, pero de forma inversa, con el índice de masa muscular; esta asociación, sin embargo, se

pierde al ajustar por la grasa. Ello confirma algunos datos publicados en pacientes VIH, y reproducidos por nuestro equipo, en los cuales los niveles de adiponectina están disminuidos y se correlacionan con la redistribución de grasa apendicular y visceral (lipodistrofia) (142).

Podría hipotetizarse que en el paciente VIH "sano", es decir con una masa muscular preservada, la grasa que prevalece no es tan "sana", sino que predomina la visceral y ectópica, y ello explicaría los niveles menores de adiponectina (como marcador de grasa subcutánea) y aumentados de RBP-4 (como marcador de grasa ectópica).

Esta teoría de la ganancia de músculo a la par de ganancia de grasa ectópica iría a favor del efecto protector tan importante ejercido por el índice de masa grasa (que mide la redistribución central de ésta) en la aparición de sarcopenia encontrado en nuestro estudio, si consideramos este índice como parámetro indirecto de predominio de grasa visceral (truncular) frente a subcutánea (apendicular).

El concepto de redistribución central de la grasa debe diferenciarse claramente del concepto de lipodistrofia. Aunque en esta última se produzca una lipoacumulación central y una lipoatrofia periférica, la lipodistrofia representa el extremo patológico de la lipotoxicidad. Además, es muy controvertido el punto de corte utilizado para describirla, habiéndose publicado diferentes valores de referencia (137)(138). En nuestros pacientes sólo encontramos 4 casos de lipodistrofia, todos en el grupo de tratados, utilizando el punto de corte de índice de grasa más conservador ($\geq 1,5$ en varones y $\geq 1,2$ en mujeres) (138). Ello puede deberse al poco tiempo de tratamiento y al elevado porcentaje de pacientes que nunca habían tomado timidínicos (67,8%). Parece plausible que la escasa incidencia de lipodistrofia sea una razón por la que no hayamos observado asociación de ésta con la sarcopenia, como ya ha sido descrito en la literatura (102). Este hecho, pérdida de masa magra con redistribución central de la grasa,

es importante, porque se ha demostrado que aumenta el riesgo de morbilidad (104) en pacientes VIH y no VIH (52).

Uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio era conocer el estado del compartimento óseo en nuestra cohorte.

Hemos encontrado una prevalencia de un 17% de osteoporosis y un 49% de osteopenia (66% de pacientes con pérdida de densidad mineral ósea). Estos datos son similares a los publicados en un metaanálisis (217), en el que se describe un 15% de osteoporosis y un 40% de osteopenia, lo cual resulta tres veces superior a la descrita en controles VIH negativos de similares características. Ello se traduce en un riesgo mayor de fracturas, como se ha confirmado en la cohorte HIV Outpatient Study (203).

Parece lógico pensar que el elevado porcentaje de hipovitaminosis D encontrada sea un factor predisponente para la pérdida de hueso. Son numerosos los estudios que muestran asociación causal entre hipovitaminosis D y *osteopenia* (206). La vitamina D podría ser el factor desencadenante común de osteopenia y sarcopenia, y de hecho, Buehring y col (102) han descrito una asociación entre niveles bajos de masa muscular y niveles bajos de densidad mineral ósea (medida por DXA) además de lipodistrofia, en pacientes varones VIH. En nuestro estudio, no hemos podido reproducir dichos resultados.

La osteopenia es un fenómeno multifactorial en el que intervienen factores de riesgo tradicionales, como el bajo peso, el tabaquismo, el estatus hormonal, la vitamina D, la actividad física, etc (230). En los pacientes VIH, se suma el efecto del propio virus, de la inflamación, de la reconstitución inmune, y el efecto de los fármacos antirretrovirales (231).

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio es que, al tratarse de un estudio transversal, no podemos establecer una relación causal entre sarcopenia y vitamina D. Podría ser que la sarcopenia resultase en niveles bajos de vitamina D y no a la inversa. Por un lado, la sarcopenia favorece la discapacidad, la institucionalización y la mortalidad en el paciente anciano (232). Esta limitación de la movilidad implica menor actividad física en el exterior y, por tanto, menor exposición solar, resultando en deficiencia de vitamina D. Nuestra cohorte es joven y especialmente "sana", por lo que parece poco probable que haya diferencias en cuanto a la movilidad y exposición solar.

Por otra parte, la sarcopenia se relaciona con la edad y ésta disminuye la síntesis cutánea de vitamina D3 (151). En nuestro estudio, la mediana de edad es de 38 años, con un rango muy estrecho (32-45 años), por lo que resulta difícil plantear diferencias secundarias a la edad.

Existen varias definiciones de sarcopenia, ajustadas a la talla, al IMC, por residuos. La frecuencia de sarcopenia puede verse modificada, según la definición que se utilice (73), siendo muy similar, excepto en pacientes obesos, donde se recomienda ajustar por grasa total (sarcopenia por residuos) para no infraestimarla (38). En nuestro estudio, hemos seleccionado la definición de sarcopenia ajustada a la talla, con los valores de referencia para hombres y mujeres publicados por Baumgartner y cols (37), por ser unos de los más usados en la literatura. Además, hemos calculado la sarcopenia ajustada a la grasa según el modelo de regresión lineal descrito por Newman (38), con el objeto de evaluar mejor el efecto de la grasa sobre ésta. Una publicación reciente realiza el mismo estudio en varones VIH de características comparables a los nuestros, utilizando ambas definiciones, y encuentra porcentajes de sarcopenia iguales a los encontrados por nosotros (102).

Otra limitación destacable de nuestro estudio es que no evaluamos fuerza ni funcionalidad muscular, parámetros ambos cada vez más utilizados para

completar el diagnóstico de sarcopenia (233). Hay datos en la literatura en pacientes mayores de 60 años, en los que los niveles de 25-OH-vitamina D se correlacionan con la fuerza y la calidad muscular de igual manera que con la masa muscular apendicular (234). Otros autores, en cambio, no encuentran dicha asociación (194). No hay datos en población VIH.

Al tratarse de un estudio transversal de una serie de casos, no hemos podido evaluar el ritmo de pérdida o recuperación de masa muscular en los pacientes con y sin tratamiento. En población general, la masa muscular alcanza su pico máximo entre los 25-35 años, se mantiene estable hasta los 45-50 años y, a partir de entonces, comienza a declinar a un ritmo anual del 1-2% (23). Ese ritmo aumenta hasta un 1,5% anual entre los años 50-60, y un 3% anual a partir de los 60 años. En el único estudio en VIH con adecuado número de pacientes y un seguimiento de 5 años (*FRAM Study*), parece que el ritmo de pérdida muscular en varones es similar a la de los controles, y ligeramente menor en mujeres VIH (213) frente a controles, planteando un posible efecto protector de la grasa en ellas. En nuestro estudio no hemos hallado diferencias de pérdida muscular por sexo, pero si hemos encontrado ese efecto beneficioso de la grasa.

No hemos hallado diferencias en cuanto a sarcopenia o masa muscular se refiere, entre pacientes sin y con tratamiento. Una posible explicación es que el grupo de pacientes nunca tratados no es completamente homogéneo, pues está compuesto por pacientes que eran recién diagnosticados y se incluían en el estudio previo a iniciar tratamiento antirretroviral, y por pacientes que mantenían en el tiempo una carga viral indetectable y, por ello, seguían sin tratamiento. En todo caso, estos resultados irían en contra del efecto de la inflamación como responsable de la pérdida de músculo. Esa falta de relación también se ha observado en otros estudios en pacientes VIH, en los que no se encuentra asociación entre marcadores de inflamación y masa muscular (104). Por otra parte, los pacientes tratados llevan poco tiempo en TAR.

El objetivo principal del estudio era conocer el componente muscular de los pacientes VIH medido por DXA. Sin embargo, esta técnica no nos permite conocer la grasa en su distribución subcutánea, visceral e intramiocelular. De manera grosera, hemos atribuido el concepto de grasa troncular a mayor acumulación visceral, y el de grasa apendicular a un predominio de grasa subcutánea, no siendo sinónimas. En la cohorte FRAM (9,103), en la que se utiliza RM, están descritos de manera exhaustiva cómo se modifica la grasa subcutánea, visceral e intramiocelular en mujeres y varones VIH frente a controles, y cómo se asocian estos cambios con parámetros de insulinoresistencia, adipocinas y mortalidad. No obstante, aunque no hemos podido establecer la misma relación con parámetros de insulinoresistencia (medido por HOMA-r), sí hemos encontrado correlación positiva de los niveles plasmáticos de leptina con la grasa total y troncular, y correlación inversa de adiponectina con la grasa troncular, también descritos en el FRAM Study (142).

Nuestro estudio, a nuestro juicio, presenta importantes fortalezas. Primero, existe un buen tamaño muestral, con un número significativo de pacientes nunca tratados. El porcentaje de casos perdidos es escaso. Además, el fenotipo del paciente tratado que hemos encontrado es el habitual en las consultas de VIH. En el estudio Coronator (en prensa), que recoge los datos de una cohorte española de 900 pacientes, las características en cuanto a edad, porcentaje de fumadores, de hipertensión, etc. eran similares a las de nuestra cohorte. Por otra parte, la prevalencia de coinfección por VHC es de un 19%, acorde con lo publicado en la cohorte CoRIS (235), por lo tanto, parece representar bien a la población VIH tipo actual en nuestro medio.

Segundo, el análisis de la composición corporal es muy completo, medido por DXA, que ha demostrado ser una técnica validada para población VIH (20).

Tercero, el perfil metabólico obtenido de los pacientes es amplio, incluyéndose determinaciones antropométricas, del metabolismo

hidrocarbonado y lipídico, análisis de la resistencia a la insulina y de varias adipocinas involucradas en la fisiopatología de la insulinoresistencia (RBP-4, A-FABP, leptina y adiponectina).

Se podría plantear, a raíz de los resultados de este trabajo, realizar estudios de intervención, con el objetivo de conocer si la suplementación con vitamina D (sola o con calcio) en los pacientes VIH deficitarios reduciría la aparición de sarcopenia, y por extensión, morbimortalidad en población VIH. En población general, los múltiples estudios y metanálisis publicados hasta la fecha parecen encontrar reducción de mortalidad (164) y de fracturas (160), con resultados variables en cuanto al efecto de la vitamina D independiente de la coadministración con calcio (161) y de la población suplementada. En VIH, los resultados sobre salud ósea son aún más escasos y controvertidos (236) aunque parece haber una tendencia a la mejoría de la densidad mineral ósea en los pacientes suplementados (237).

Con respecto al músculo y la fuerza muscular, un metanálisis con más de 5000 pacientes seronegativos no encuentra efecto al suplementar a pacientes que tenían niveles mayores de 10 ng/mL, pero sí encuentra mejoría significativa de la fuerza de la musculatura proximal (cadera) en aquellos con déficit severo (<10 ng/mL) (198). No hay datos publicados al respecto en población VIH.

Asimismo, sería interesante estudiar si hay diferencias entre administrar vitamina D en su forma dihidroxilada (1,25-(OH)₂-D3) o darla en su forma habitual (25-OH-D3), ya que parece que aquella es especialmente activa a nivel del miocito (199).

En conclusión, la pérdida de masa muscular y en su extremo, la sarcopenia, es una entidad que se presenta de forma frecuente en la población VIH a edades tempranas. Su etiología no es bien conocida y multifactorial pero en nuestro estudio hemos encontrado un importante efecto protector de la vitamina D sobre la aparición de sarcopenia. Dado que la hipovitaminosis D es tan frecuente en los VIH como en población general, los clínicos deberíamos tenerla en cuenta para diagnosticarla y tratarla, si bien es preciso que se realicen estudios prospectivos de intervención para conocer el verdadero impacto de la suplementación con vitamina D en la salud muscular y en la mortalidad de los pacientes VIH. El efecto protector de la grasa sobre el músculo que hemos encontrado es controvertido y precisa de ensayos diseñados para su adecuado estudio (utilizando técnicas que identifiquen mejor la distribución de la grasa, como el TC o la resonancia magnética).

VII. CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte, la prevalencia de sarcopenia ajustada a la talla fue del 23,5%, y de sarcopenia ajustada a la grasa del 20,10%.
2. Los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D ejercen un factor protector en el desarrollo de sarcopenia. Por cada incremento en una unidad de vitamina D disminuye la frecuencia de sarcopenia ajustada a talla en un 72%, y en un 89% la frecuencia de sarcopenia ajustada a la grasa.
3. Una mayor cantidad de grasa corporal total es también un factor protector de sarcopenia. Por cada mg que se incrementa la grasa total se reduce en un 7% la aparición de sarcopenia.
4. Se identificaron como factores asociados a la presencia de sarcopenia, por cualquiera de las dos definiciones: el índice de masa muscular bajo, un menor diámetro de la cintura y un menor grado de redistribución central de la grasa. Tras el análisis multivariado, sólo se mantuvo como factor predictivo independiente la redistribución central de la grasa.
5. No se ha encontrado una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de adipoquinas y la presencia de sarcopenia; sin embargo, existe relación entre los niveles de RBP-4 y adiponectina y el índice de masa muscular.
6. La prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra cohorte es del 77% . El déficit cumplía criterios de gravedad en el 17% de los casos.
7. El 66% de los pacientes presentan reducción de la densidad mineral ósea. El 17% presentaban criterios diagnósticos de osteoporosis.
8. Debería explorarse en ensayos clínicos la eficacia de la suplementación con vitamina D en la prevención de sarcopenia en pacientes con VIH.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo NK, Lwegaba A, Carswell JW, Kirya GB, et al. Slim disease: A new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet*. 1985 Oct 19;2(8460):849-52.
2. Belec L, Mhiri C, DiCostanzo B, Gherardi R. The HIV wasting syndrome. *Muscle Nerve*. 1992 Jul;15(7):856-7.
3. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN, Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*. 1989 Sep;50(3):444-7.
4. Palenicek JP, Graham NM, He YD, Hoover DA, Oishi JS, Kingsley L, et al. Weight loss prior to clinical AIDS as a predictor of survival. multicenter AIDS cohort study investigators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Nov 1;10(3):366-73.
5. Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Mar 1;8(3):239-46.
6. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Spiegelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31(3):803-5.
7. Zapatero A, Barba R, Gonzalez N, Losa JE, Plaza S, Canora J, et al. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Nov 29.
8. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60.
9. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 15;42(5):562-71.
10. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Correia F, Xerinda S, et al. Assessment of body fat composition disturbances by bioimpedance analysis in HIV-infected adults. *J Endocrinol Invest*. 2011; (10):e321-9.

11. Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 6;25(3):501-15.
12. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida. Musculoskeletal disorders in HIV-infected patients.national AIDS plan (PNS) and the AIDS study group (GESIDA) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Aug-Sep;29(7):515-23.
13. Behnke AR,Jr, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. *Obes Res*. 1995 May;3(3):295-300.
14. Brozek J, Prokopec M. Historical note: Early history of the anthropometry of body composition. *Am J Hum Biol*. 2001 Mar-Apr;13(2):157-8.
15. Guerra RS, Amaral TF, Marques E, Mota J, Restivo MT. Accuracy of siri and brozek equations in the percent body fat estimation in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2010 Nov;14(9):744-8.
16. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000 Aug;89(2):465-71.
17. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure *Mayo Clin Proc*. 2010 Jul;85(7):609-17.
18. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: Estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002 August 01;76(2):378-83.
19. Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The korean sarcopenic obesity study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 8;93(2):285-91.
20. Delpierre C, Bonnet E, Marion-Latard F, Aquilina C, Obadia M, Marchou B, et al. Impact of HIV infection on total body composition in treatment-naïve men evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry comparison of 90 untreated HIV-infected men to 241 controls. *J Clin Densitom*. 2007 Oct-Dec;10(4):376-80.
21. Levine JA, Abboud L, Barry M, Reed JE, Sheedy PF, Jensen MD. Measuring leg muscle and fat mass in humans: Comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol*. 2000 Feb;88(2):452-6.

22. Wang ZM, Gallagher D, Nelson ME, Matthews DE, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Evaluation of 24-h urinary creatinine excretion by computerized axial tomography. *Am J Clin Nutr.* 1996 Jun;63(6):863-9.
23. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003 Oct;95(4):1717-27.
24. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: A 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.* 2000 Apr;88(4):1321-6.
25. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: Some longitudinal observations. *Metabolism.* 1970 Sep;19(9):653-63.
26. Flynn MA, Nolph GB, Baker AS, Martin WM, Krause G. Total body potassium in aging humans: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1989 Oct;50(4):713-7.
27. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009 Sep 15;4(9):e7038.
28. Bonnet E, Delpierre C, Sommet A, Marion-Latard F, Herve R, Aquilina C, et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: Proposal of reference values for defining lipodystrophy. *J Clin Densitom.* 2005 Fall;8(3):287-92.
29. Forrester JE, Sheehan HMB, Joffe TH. A validation study of body composition by bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative hispanic men and women. *J Am Diet Assoc.* 2008 3;108(3):534-8.
30. Scherzer R, Shen W, Heymsfield SB, Lewis CE, Kotler DP, Punyanitya M, et al. Intermuscular adipose tissue and metabolic associations in HIV infection. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Feb;19(2):283-91.
31. Wang Z, Deurenberg P, Matthews DE, Heymsfield SB. Urinary 3-methylhistidine excretion: Association with total body skeletal muscle mass by computerized axial tomography. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998 Mar-Apr;22(2):82-6.
32. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol.* 1998 Jul;85(1):115-22.
33. Engstrom CM, Loeb GE, Reid JG, Forrest WJ, Avruch L. Morphometry of the human thigh muscles. A comparison between anatomical sections and computer tomographic and magnetic resonance images. *J Anat.* 1991 Jun;176:139-56.

34. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):796-803.
35. Wang ZM, Visser M, Ma R, Baumgartner RN, Kotler D, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass: Evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl Physiol.* 1996 Mar;80(3):824-31.
36. Nunez C, Gallagher D, Grammes J, Baumgartner RN, Ross R, Wang Z, et al. Bioimpedance analysis: Potential for measuring lower limb skeletal muscle mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999 Mar-Apr;23(2):96-103.
37. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in new mexico. *American Journal of Epidemiology.* 1998 April 15;147(8):755-63.
38. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: Alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Nov;51(11):1602-9.
39. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the european working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23.
40. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007 Aug;26(4):389-99.
41. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr.* 2008 Dec;27(6):793-9.
42. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by special interest groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154-9.
43. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 May;8(3):265-9.
44. Walsh D, Mahmoud F, Barna B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: Interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. *Support Care Cancer.* 2003 Jan;11(1):60-2.
45. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J.* 2006 Apr;20(6):768-9.

46. Evans WJ. Skeletal muscle loss: Cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):1123S-7S.
47. Rosenberg IH. Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989 November 01;50(5):1231-3.
48. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, van Kan GA, Janssen I, Morley JE, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: The EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 June 01;89(6):1895-900.
49. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889-96.
50. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug;27(3):401-21.
51. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):1995-2004.
52. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, et al. Sarcopenic obesity: Prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean longitudinal study on health and aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010 July 01;33(7):1652-4.
53. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 May;63(5):536-41.
54. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: Possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One*. 2011;6(9):e24633.
55. Balagopal P, Proctor D, Nair KS. Sarcopenia and hormonal changes. *Endocrine*. 1997 Aug;7(1):57-60.
56. Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals *Antivir Ther*. 2011;16(4):555-63.
57. Nippoldt TB, Nair KS. Is there a case for DHEA replacement? *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;12(3):507-20.

58. Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, et al. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: The role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1502-6.
59. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging.* 2005 Nov-Dec;9(6):408-19.
60. Kim J, Heshka S, Gallagher D, Kotler DP, Mayer L, Albu J, et al. Intermuscular adipose tissue-free skeletal muscle mass: Estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in adults. *Journal of Applied Physiology.* 2004 August 01;97(2):655-60.
61. Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, Sepe A, Oliosio D, Pizzini F, et al. Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: Relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Mar;65(3):295-9.
62. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of Applied Physiology.* 1997 July 01;83(1):229-39.
63. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Aug;63(8):829-34.
64. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol.* 1991 Aug;71(2):644-50.
65. Bruce SA, Newton D, Woledge RC. Effect of age on voluntary force and cross-sectional area of human adductor pollicis muscle. *Q J Exp Physiol.* 1989 May;74(3):359-62.
66. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003 Nov;95(5):1851-60.
67. Edwards RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: Description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med.* 1977 Mar;52(3):283-90.
68. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Apr;55(4):M221-31.

69. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schutz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr*. 2009 Feb;28(1):78-82.
70. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Mar;64(3):377-84.
71. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000 Jul;89(1):81-8.
72. Westerterp KR. Daily physical activity and ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000 Nov;3(6):485-8.
73. Kim T, Yang S, Yoo H, Lim K, Kang H, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: The Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes*. 2009;33(8):885,885-92.
74. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2010 7;11(6):391-6.
75. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G, et al. Branched-chain amino acids: The best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 Jul;8(4):408-14.
76. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia *Am J Cardiol*. 2008 Jun 2;101(11A):69E-77E.
77. Rolland YM, Perry HM, 3rd, Patrick P, Banks WA, Morley JE. Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Mar;62(3):330-5.
78. Bemben MG, Witten MS, Carter JM, Eliot KA, Knehans AW, Bemben DA. The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men. *J Nutr Health Aging*. 2010 Feb;14(2):155-9.
79. Hass CJ, Collins MA, Juncos JL. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with parkinson disease: A randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007 Mar-Apr;21(2):107-15.
80. Sakkas GK, Mulligan K, Dasilva M, Doyle JW, Khatami H, Schleich T, et al. Creatine fails to augment the benefits from resistance training in patients with

HIV infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2009;4(2):e4605.

81. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):233-9.

82. Candow DG. Sarcopenia: Current theories and the potential beneficial effect of creatine application strategies *Biogerontology*. 2011 Aug;12(4):273-81.

83. Coker RH, Wolfe RR. Bedrest and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jan;15(1):7-11.

84. Perry HM, 3rd, Horowitz M, Morley JE, Patrick P, Vellas B, Baumgartner R, et al. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. *Metabolism*. 1999 Aug;48(8):1028-32.

85. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The longitudinal aging study amsterdam *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766-72.

86. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency--a novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jul;71(1):154-5.

87. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*. 2009 Jan;153(1):11-6.

88. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7.

89. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):677-81.

90. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, et al. Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1621-6.

91. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1772-4.

92. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
93. Strasser B, Keinrad M, Haber P, Schobersberger W. Efficacy of systematic endurance and resistance training on muscle strength and endurance performance in elderly adults--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(23-24):757-64.
94. Konopka AR, Douglass MD, Kaminsky LA, Jemiolo B, Trappe TA, Trappe S, et al. Molecular adaptations to aerobic exercise training in skeletal muscle of older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Nov;65(11):1201-7.
95. VanSwearingen JM, Perera S, Brach JS, Cham R, Rosano C, Studenski SA. A randomized trial of two forms of therapeutic activity to improve walking: Effect on the energy cost of walking. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Nov;64(11):1190-8.
96. Mian OS, Baltzopoulos V, Minetti AE, Narici MV. The impact of physical training on locomotor function in older people. *Sports Med*. 2007;37(8):683-701.
97. Vanswearingen JM, Perera S, Brach JS, Wert D, Studenski SA. Impact of exercise to improve gait efficiency on activity and participation in older adults with mobility limitations: A randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2011 Dec;91(12):1740-51.
98. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1991-2001.
99. Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jun;52(6):961-6.
100. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: A randomized controlled trial. *CMAJ*. 2007 Oct 9;177(8):867-74.
101. Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1994 Jun;20(3):232-7.
102. Buehring B, Kirchner E, Sun Z, Calabrese L. The frequency of low muscle mass and its overlap with low bone mineral density and lipodystrophy in individuals with HIV-A pilot study using DXA total body composition analysis. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry JID* - 9808212 EDAT- 2011/12/16 06:00 MHDA-

2011/12/16 06:00 CRDT- 2011/12/16 06:00 PHST- 2011/07/25 [received] PHST- 2011/10/11 [revis(TRUNCADO)]. 2011.

103. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): Methods, design, and sample characteristics. *Am J Epidemiol*. 2006 May 1;163(9):860-9.

104. Scherzer R, Heymsfield SB, Lee D, Powderly WG, Tien PC, Bacchetti P, et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. *AIDS*. 2011 Jul 17;25(11):1405-14.

105. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve*. 2005 Sep;32(3):247-60.

106. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S208-12.

107. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1332-7.

108. He Y, Hakvoort TB, Kohler SE, Vermeulen JL, de Waart DR, de Theije C, et al. Glutamine synthetase in muscle is required for glutamine production during fasting and extrahepatic ammonia detoxification. *J Biol Chem*. 2010 Mar 26;285(13):9516-24.

109. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997 May 1;387(6628):83-90.

110. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008 Oct;88(4):1379-406.

111. Burysek L, Houstek J. Beta-adrenergic stimulation of interleukin-1alpha and interleukin-6 expression in mouse brown adipocytes. *FEBS Lett*. 1997 Jul 7;411(1):83-6.

112. Unger RH. Minireview: Weapons of lean body mass destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5159-65.

113. Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Nov 26;240(3):590-4.

114. Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Unger RH. Leptin- or troglitazone-induced lipopenia protects islets from interleukin 1 β cytotoxicity. *J Clin Invest*. 1997 Oct 1;100(7):1750-4.
115. Steinberg GR, Bonen A, Dyck DJ. Fatty acid oxidation and triacylglycerol hydrolysis are enhanced after chronic leptin treatment in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Mar;282(3):E593-600.
116. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996 May 3;271(18):10697-703.
117. Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology*. 2008 May;149(5):2270-82.
118. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004 Jul 16;279(29):30817-22.
119. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001 Feb 27;103(8):1057-63.
120. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*. 2004 May;10(5):524-9.
121. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007 Mar;13(3):332-9.
122. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: A controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):703-11.
123. Wolf G. Serum retinol-binding protein: A link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2007 May;65(5):251-6.
124. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Canu T, et al. Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4883-8.
125. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2667-72.

126. Fischer H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Norrbom J, Ekman M, Johansson O, et al. Fatty acid binding protein 4 in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jul 21;346(1):125-30.
127. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006 Mar;52(3):405-13.
128. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a caucasian population: A new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest*. 2006 Sep;36(9):621-5.
129. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Aug;27(8):1796-802.
130. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*. 2007 Jun 21;447(7147):959-65.
131. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: A 5-year prospective study. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1537-43.
132. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: Lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
133. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. 2000 Jul 7;14(10):1309-16.
134. Casula M, van der Valk M, Wit FW, Nievaard MA, Reiss P. Mitochondrial DNA assessment in adipocytes and peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with lipodystrophy according to a validated case definition. *HIV Med*. 2007 Jan;8(1):32-7.
135. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 6;25(3):487-99.
136. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):48-62.
137. Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, et al. Fat mass ratio: An objective tool to define lipodystrophy in HIV-infected patients

under antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Densitometry*. 2010 4;13(2):197-203.

138. Degris E, Delpierre C, Sommet A, Sire S, Lassoued S, Aquilina C, et al. Longitudinal study of body composition of 101 HIV men with lipodystrophy: Dual-energy X-ray criteria for lipodystrophy evolution. *Journal of Clinical Densitometry*. 2010 4;13(2):237-44.

139. Sweeney LL, Brennan AM, Mantzoros CS. The role of adipokines in relation to HIV lipodystrophy. *AIDS*. 2007 May 11;21(8):895-904.

140. Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, Villar NG, Gonzalez Lopez A, Tellez MJ, et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jan 1;29(1):32-40.

141. Estrada V, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernandez C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2006 Jul;55(7):940-5.

142. Kosmiski LA, Bacchetti P, Kotler DP, Heymsfield SB, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Relationship of fat distribution with adipokines in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):216-24.

143. Veloso S, Olona M, Peraire J, Vilades C, Pardo P, Domingo P, et al. No relationship between TNF-alpha genetic variants and combination antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome in HIV type 1-infected patients: A case-control study and a meta-analysis *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Feb;27(2):143-52.

144. Gagnon M, Holmes D. Bodies in mutation: Understanding lipodystrophy among women living with HIV/AIDS *Res Theory Nurs Pract*. 2011;25(1):23-38.

145. Chevillotte E, Giralt M, Miroux B, Ricquier D, Villarroya F. Uncoupling protein-2 controls adiponectin gene expression in adipose tissue through the modulation of reactive oxygen species production. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):1042-50.

146. Jones SP, Waitt C, Sutton R, Back DJ, Pirmohamed M. Effect of atazanavir and ritonavir on the differentiation and adipokine secretion of human subcutaneous and omental preadipocytes. *AIDS*. 2008 Jul 11;22(11):1293-8.

147. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, et al. Serum retinol-binding protein 4 correlates with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia in HIV-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2009 Nov;58(11):1523-9.

148. Yao-Borengasser A, Varma V, Bodles AM, Rasouli N, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Retinol binding protein 4 expression in humans: Relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2590-7.
149. Coll B, Cabre A, Alonso-Villaverde C, Lazaro I, Aragones G, Parra S, et al. The fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a strong biomarker of metabolic syndrome and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):147-53.
150. Holick MF. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep*. 2008 Oct;8(5):393-8.
151. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
152. Gloth FM,3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG,Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995 Dec 6;274(21):1683-6.
153. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2058-65.
154. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1178-81.
155. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jan;27(1):29-34.
156. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-hydroxylation of vitamin D3: Relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun;87(6):1738-42.
157. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
158. Rosen CJ. Clinical practice. vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):248-54.
159. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8.
160. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated

meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2011 Dec 20;155(12):827-38.

161. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1)(1):CD005465.

162. ELKELES A. A comparative radiological study of calcified atheroma in males and females over 50 years of age. *Lancet.* 1957 Oct 12;273(6998):714-5.

163. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):381,400, table of contents.

164. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):91-100.

165. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):575-84.

166. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11.

167. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76.

168. Lu'o'ng KV, Nguy Ecirctilde NLT. The beneficial role of vitamin d in alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011 Nov;26(7):511-20.

169. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 Jan;14(1):7-14.

170. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauvire V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: Neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010 Aug;62(3):139-50.

171. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):657-69.

172. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):207-17.

173. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
174. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2017-29.
175. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):419,46, table of contents.
176. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1081-5.
177. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1624-31.
178. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev*. 2008 Mar;13(1):6-20.
179. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer--ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1385-7.
180. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in north american. *Cancer Res* 1941. 1941:191-5.
181. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: Eight-year prospective study. *Lancet*. 1989 Nov 18;2(8673):1176-8.
182. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the united states: A hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*. 1990 Nov;19(6):614-22.
183. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*. 1992 Dec 15;70(12):2861-9.
184. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1867-75.
185. Ademuyiwa FO, Edge SB, Erwin DO, Orom H, Ambrosone CB, Underwood W, 3rd. Breast cancer racial disparities: Unanswered questions. *Cancer Res*. 2011 Feb 1;71(3):640-4.

186. Grant WB, Mascitelli L, Goldstein MR. Differences in vitamin D status likely explain racial disparities in breast cancer mortality rates in the southeast. *Cancer*. 2011 Dec 27.
187. Parade GW OH. Effect of sunlamp on performance. *Z Klin Med*. 1940;137:17-21.
188. Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve*. 1994 Jun;17(6):578-80.
189. Irani PF. Electromyography in nutritional osteomalacic myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Jul;39(7):686-93.
190. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*. 2004 Feb;19(2):265-9.
191. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: A multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int*. 2011 Apr;11(2):133-42.
192. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. 2008 Dec;29(6):407-14.
193. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Nov;12(6):628-33.
194. Ceglia L, Chiu GR, Harris SS, Araujo AB. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and physical function in adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Mar;74(3):370-6.
195. Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, et al. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1318-28.
196. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2980-5.
197. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692.
198. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):859-71.

199. Marantes I, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ, 3rd, Amin S. Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *J Bone Miner Res*. 2011 Dec;26(12):2860-71.
200. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the united states: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1159-65.
201. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: Results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
202. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated swiss HIV patients. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1127-34.
203. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: Prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):396-405.
204. Adeyemi OM, Agniel D, French AL, Tien PC, Weber K, Glesby MJ, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected and HIV-uninfected women in the united states. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul 1;57(3):197-204.
205. Cervero Jimenez M, Agud JL, Garcia-Lacalle C, Alcazar V, Torres R, Jurdado JJ, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a spanish cohort of adult hiv-infected patients: Effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Jan 13.
206. Overton ET, Yin MT. The rapidly evolving research on vitamin D among HIV-infected populations. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Feb;13(1):83-93.
207. Mehta S, Mugusi FM, Spiegelman D, Villamor E, Finkelstein JL, Hertzmark E, et al. Vitamin D status and its association with morbidity including wasting and opportunistic illnesses in HIV-infected women in tanzania. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Oct;25(10):579-85.
208. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):323-30.
209. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.

210. Ardestani A, Parker B, Mathur S, Clarkson P, Pescatello LS, Hoffman HJ, et al. Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. *Am J Cardiol*. 2011 Apr 15;107(8):1246-9.
211. Wheeler DA, Gibert CL, Launer CA, Muurahainen N, Elion RA, Abrams DI, et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein community programs for clinical research on AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 May 1;18(1):80-5.
212. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: A longitudinal study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 December 01;41(11):1662-70.
213. Yarasheski KE, Scherzer R, Kotler DP, Dobs AS, Tien PC, Lewis CE, et al. Age-related skeletal muscle decline is similar in HIV-infected and uninfected individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Mar;66(3):332-40.
214. Chang E, Sekhar R, Patel S, Balasubramanyam A. Dysregulated energy expenditure in HIV-infected patients: A mechanistic review. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1509-17.
215. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: A systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2009 Dec;13(10):893-8.
216. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr*. 2009 Apr;56(4):164-9.
217. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review *AIDS*. 2006 Nov 14;20(17):2165-74.
218. Oh JH, Kim SH, Kim JH, Shin YH, Yoon JP, Oh CH. The level of vitamin D in the serum correlates with fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Dec;91(12):1587-93.
219. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009 Feb;139(2):329-34.
220. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Sep;24(6):459-64.

221. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Jul;125(3-5):159-68.
222. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008 6;18(5):388-95.
223. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):13-22.
224. Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, Pitkala KH, Tilvis RS, Sirola J, et al. Explaining the obesity paradox: Cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men *Eur Heart J*. 2009 Jul;30(14):1720-7.
225. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. [chest. 2011] - - PubMed - NCBI [Internet].; cited 12/29/2011]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
226. Oreopoulos A, Fonarow GC, Ezekowitz JA, McAlister FA, Sharma AM, Kalantar-Zadeh K, et al. Do anthropometric indices accurately reflect directly measured body composition in men and women with chronic heart failure? *Congest Heart Fail*. 2011 Mar-Apr;17(2):90-2.
227. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP, Oreopoulos A, Noori N, Jing J, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis *Mayo Clin Proc*. 2010 Nov;85(11):991-1001.
228. Kim MK, Baek KH, Song KH, Il Kang M, Park CY, Lee WY, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older koreans, regardless of obesity: The fourth korea national health and nutrition examination surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3250-6.
229. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J, Jr, Lewis CE, Kronmal R, Heymsfield S, et al. Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipodystrophy. *AIDS*. 2010 Jul 17;24(11):1717-26.
230. Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Sep;8(3):133-41.
231. Gutierrez F, Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease *AIDS Rev*. 2011 Apr-Jun;13(2):109-18.

232. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: Definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693-700.

233. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jan;54(1):56-62.

234. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):581-7.

235. Perez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lletí M, Gutierrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1467-70.

236. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):253-62.

237. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):937-46

.

IX. ANEXOS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO
“ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA
CORPORAL Y SU RELACION CON LOS NIVELES DE ADIPOCITOQUINAS
EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL”.**

Se le ofrece participar en un estudio destinado a valorar la aparición de lipodistrofia a lo largo del tiempo tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Este estudio se llevará a cabo en pacientes que sufren infección por VIH y que podrían desarrollar lipodistrofia. Participarán unos 200 pacientes de los Hospitales Clínico de San Carlos y Fundación Jiménez Díaz, de Madrid. La lipodistrofia es una complicación del tratamiento antirretroviral que sucede en algunos pacientes después de llevar muchos meses recibiendo, que se caracteriza por pérdida de grasa de algunas zonas del cuerpo, como cara y extremidades, y acumulación en otras, especialmente en abdomen y tronco. Existen muchas incógnitas sobre la naturaleza y las causas de esta complicación y con esta información se pretende avanzar en el conocimiento de la lipodistrofia, con el fin de prevenirla o facilitar algún tipo de tratamiento.

El estudio consiste en llevar a cabo un estudio de la distribución de la grasa corporal mediante densitometría corporal (dexa-scan), antes de empezar tratamiento y después cada año, durante un total de tres años. La densitometría es una prueba que permite analizar la cantidad de grasa corporal total y su distribución en las extremidades y el tronco. Supone una mínima cantidad de radiación, inferior a la necesaria para realizar una radiografía. Se le harán también un análisis de sangre cada año para analizar los niveles en sangre de determinadas hormonas producidas por el tejido adiposo (adipocitoquinas) que creemos evolucionarán en paralelo con el desarrollo de la lipodistrofia, si es que aparece, o quizás antes de que aparezcan.

También se estudiarán un grupo de pacientes que ya hayan comenzado el tratamiento (y que lleven 1 o 2 años recibiendo), así como otro grupo de pacientes que no necesiten tratamiento por que la situación clínica general sea buena y no lo necesiten.

La participación en este estudio es de carácter voluntario y no le supondrá ningún beneficio personal, salvo el conocer la información de los dexas que le podría ser útil a usted y a su médico.

Si decide no participar, esto no tendrá ninguna repercusión en el tratamiento o en el seguimiento de su enfermedad.

Sus datos serán conocidos sólo por el equipo investigador y no se cederá su material biológico a ninguna otra institución sin su consentimiento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**“ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL Y SU RELACION CON LOS NIVELES DE ADIPOCITOQUINAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.”**

Yo (Nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (Nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1. Cuando quiera**
- 2. Sin tener que dar explicaciones**
- 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos**

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

**Firma del participante
investigador**

Fecha

Firma del

Fecha

